T. 48 1955 N° 4

OMMONWEALTH INST.
NTOMOLOGY LIBRARY
25 NOV 1959
ERIAL Eu.59
EPARATE

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : **R. DESCHIENS** ET **M. RIOU**

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET C^ie^, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

Les Bulletins de la Société de Pathologie exotique paraissent 6 fois par an ; ils sont numérotés de 1 à 6.

PRIX DE L'ABONNEMENT POUR 1955 : France, Colonies, 3.000 fr. : Etranger, 9 $ 5

SOMMAIRE DU NUMÉRO 4

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE 445
INFORMATION 446
CORRESPONDANCE. 446
PRIX ÉMILE BRUMPT 447
PRÉSENTATION D'OUVRAGE. 448

COMMUNICATIONS 451

Gutfreund (R.), Gelberg (V.) et Chabaud (M. A.). — Enquête préliminaire sur la Fièvre Q en Ethiopie. 451
Destombes (P.) et Chambon (L.). — Traitement des réactions lépreuses par la Phénylbutazone . . . 454
Pellissier (A.). — Considérations sur la rage en A. O. F. (A propos de 82 cas dont 4 cas humains). . 458
Floch (H.) et André (J.). — Un aspect de l'histoplasmose de primo-infection 463
Dechancé (M.) et Descbiens (R.). — Action des sels de fer sur les mollusques vecteurs des bilharzioses 470
Galliard (H.) et Brygoo (E. R.). — *Microfilaria bancrofti* var. *vauceli*, variété nouvelle de la Côte Sud-Est de Madagascar 473
Launoy (L.). — Chez la rate en période d'allaitement, la glande mammaire est-elle voie d'excrétion pour le diméthanesulfonate du diamidinophénoxypentane ? (*Discussion* : H. Jonchère). . . 476
Moretti (G.), Geyer (A.) et Charles (Ph.) — Rhabdomyome et fibro-élastose du cœur chez une fillette noire du Gabon 482
Ganzin (M.) et Dupoux (R.). — Contribution à l'étude de l'adénocancer avec cirrhose. 488

MÉMOIRES 492

Nicolle (P.), van Oye (E.), Crocker (C. G.) et Brault (J.). — Sur une variété du lysotype C de *Salmonella typhi* rencontrée en Afrique Equatoriale et à Madagascar. 492
Bogacz (J.). — Contribution à la chimioprophylaxie du typhus expérimental 511
Chambon (L.) et Dutrenit (J.). — Note sur une épidémie de charbon humaine avec deux cas de méningite charbonneuse 544
Schneider (J.) et Hartmann (L.). — Paludisme et réaction de Henry. La réaction de Henry dans le diagnostic du paludisme. 552
Taufflieb (R.). — Une campagne de lutte contre *Simulium damnosum* au Mayo Kebbi. 564

Quarante-huitième année 1955 N° 4

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 6 JUILLET 1955

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE

SÉANCE DU 6 JUILLET 1955

PRÉSIDENCE DE M. G. GIRARD.

CHABAUD (A. G). Sur la Fièvre Q en Ethiopie. — CHAMBON (L.) et DUTRENIT (J.). Note sur une épidémie de charbon humain avec deux cas de méningite charbonneuse. — DECHANCE (M.) et DESCHIENS (R.). Action des sels de fer sur les mollusques vecteurs des bilharzioses. — DESTOMBES (P.) et CHAMBON (L.). Traitement des réactions lépreuses par la Phénylbutazone. — FLOCH (H.) et ANDRÉ (J.). Un aspect de l'histoplasmose de primo-infection. — GALLIARD (H.) et BRYGOO (E. R.). *Microfilaria bancrofti, var. Vauceli*, variété nouvelle de la côte Sud-Est de Madagascar. — GANZIN (M.) et DEPOUX (R.). Contribution à l'étude de l'adéno-cancer avec cirrhose. — LAUNOY (L.). Chez la rate en période d'allaitement, la glande mammaire est-elle voie d'excrétion pour le diméthanesulfonate du diamidinodiphénoxypentane. — MORETTI (G.), GEYER (A.) et CHARLES (Ph.). Rhabdomyome et fibro-élastose du cœur chez une fillette noire du Gabon. — NICOLLE (P.), VAN OYE (E.), CROCKER (C. B.) et BRAULT (J.). Sur une variante du lysotype C du bacille typhique, rencontré en Afrique noire. — PELLISSIER (A.). Considérations sur la rage en A. E. F. (à propos de 82 cas, dont

4 cas humains). — Schneider (J.) et Hartmann (L.). Paludisme et réaction de Henry. — Taufflieb (R.). Une campagne de lutte contre *Simulium damnosum* au Mayo-Kebbi (Tchad).

INFORMATION

4e CONGRÈS INTERNATIONAL DE LA NUTRITION

Le 4e Congrès International de la Nutrition, organisé sous l'égide de l'Union Internationale des Sciences de la Nutrition, se tiendra à Paris, du 24 au 29 juillet 1957 sous la présidence du professeur Terroine.

Section I. — *Nutrition et lactation* (Production quantitative et qualitative du lait).
Section II. — *Nutrition et reproduction.*
Section III. — *Nutrition et peau* (y compris les Phanères).
Section IV. — *Nutrition et flore digestive.*
Section V. — *Nutrition et sénescence.*
Section VI. — Toutes questions ne rentrant pas dans le cadre des sections précédentes.

Les communications présentées pourront porter sur l'homme et sur les animaux et considérer les aspects pathologiques comme les aspects normaux.

Pour toute demande de renseignements, écrire à l'adresse suivante : 4e Congrès International de la Nutrition, C. N. E. R. N. A., 71, Boulevard Péreire, Paris (17e) (France).

CORRESPONDANCE

MM. J. Deom, D. R. Iriarte, F. C. Kraneveld, B. B. Lahari et J. van Riel, élus Membres Correspondants Etrangers, M. G. Moretti, élu Membre Titulaire de la Société de Pathologie Exotique à la Séance du 8 juin 1955, expriment leurs remerciements à la Société.

Le Prix Emile BRUMPT décerné au Professeur E. ROUBAUD

M. G. Lavier. — La Commission d'attribution du prix Emile Brumpt, décerné par la Faculté de Médecine de Paris, qui pour des raisons diverses n'avait pu se réunir en fin 1954, a siégé le 26 mai 1955.

Après une brève discussion, le jury a décerné à l'unanimité le prix Emile Brumpt pour 1954 au Professeur Emile Roubaud de l'Institut Pasteur, pour l'ensemble de ses travaux sur la maladie du sommeil, le paludisme et les insectes qui en effectuent la transmission.

Depuis sa fondation, les désignations avaient été les suivantes :

1951, docteur Mark F. Boyd, de Tallahassee (Etats-Unis).

1952, professeur Edmond Sergent de l'Institut Pasteur d'Alger.

1953, professeur Jérome Rodhain, Directeur honoraire de l'Institut de Médecine Tropicale Prince-Léopold, Anvers (Belgique).

M. E. Roubaud. — Je suis très profondément touché par l'attribution à l'unanimité du prix E. Brumpt et j'en remercie très vivement Monsieur le Président Lavier et les Membres de la Commission spéciale de la Faculté de Médecine qui ont bien voulu me le décerner.

Le prix Emile Brumpt, c'est pour tous les parasitologues et spécialistes de la Médecine exotique un drapeau magnifique. Placé, comme l'a très justement voulu notre éminent Collègue, M. Lavier, qui en a été le créateur et l'animateur profond, sous l'égide du Maître illustre qui fut aussi un des grands présidents de la Société de Pathologie Exotique, il rappelle à tous l'œuvre mémorable accomplie par le parasitologiste français mondialement connu, qui a voué toute sa vie aux progrès des études qui nous sont chères.

Ma reconnaissance va à tous ceux qui m'ont aujourd'hui donné une éclatante occasion de me sentir encore plus étroitement lié à lui et à ses disciples.

Les noms des hautes personnalités scientifiques qui m'ont précédé dans l'attribution du Prix E. Brumpt me font encore davantage ressentir la portée de l'honneur qui m'est fait.

Permettez-moi d'en adresser l'expression de ma très vive gratitude à notre ami le Professeur Lavier, le porte-parole légitime de la Commission du Prix.

M. G. Girard se fait l'interprète de ses Collègues pour féliciter M. Roubaud de la haute distinction dont il vient d'être l'objet et qui honore en même temps la Société de Pathologie Exotique au destin de laquelle il a présidé pendant dix ans.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

Paul F. Russell. — *Man's mastery of Malaria*, 1 vol. 308 p., 1955, Londres, Geoffrey Cumberlege, Oxford University Press ed., 25 sh.

P. F. Russell, l'éminent paludologue, retrace dans ce livre d'une lecture captivante les étapes de la connaissance du paludisme ainsi que celles du combat mené par l'homme contre la maladie paludéenne.

L'auteur indique bien que maîtrise ne veut pas dire éradication. Sur 2 milliards 500 millions d'hommes qui peuplent à ce jour le globe, plus de la moitié vivent encore en communautés actuellement impaludées ou pouvant le devenir. Et, si en 1954 160 millions d'habitants des zones endémiques étaient protégés grâce aux mesures prophylactiques appliquées, il a dû y avoir 250 millions de cas cliniques de paludisme avec 2 millions et demi de décès cette même année.

Toutefois, si maîtriser n'est pas encore voir la fin de l'infection, du moins quel chemin parcouru du « mystère à la maîtrise » et quelles satisfaction et espérance de voir enfin le combat se développer en faveur de l'homme !

P. F. Russell, qui se défend d'écrire une véritable histoire du paludisme, nous montre dans la section I du livre, abondamment et originalement documentée et bourrée de mille suppositions ou faits précis, comment l'homme est parvenu à percer le mystère de l'étiologie du paludisme, depuis l'époque préhistorique et le paludisme du chimpanzé jusqu'à la découverte du parasite et de sa transmission par le moustique et la récente connaissance du cycle exo-érythrocytaire.

La section II traite de l'évolution de la thérapeutique ; la section III du développement de la prophylaxie jusqu'à l'ère du D. D. T. et les constatations un peu inquiétantes sur la résistance récente des anophèles à l'insecticide.

(Les Français regretteront peut-être que P. F. Russell n'ait pas cité la Guyane Française parmi les pays ou territoires qui ont grandement bénéficié de la prophylaxie par les insecticides).

La section IV du livre indique les aspects internationaux de la paludologie et la part prise par les diverses organisations dans le combat mené contre l'endémie.

Enfin, la section V, dernière partie de l'ouvrage, retient encore plus particulièrement l'attention. Russell y traite en médecin et en moraliste la question, déjà angoissante posée par la surpopulation dans des territoires déjà trop peuplés pour une production alimentaire réduite. Aux pessimistes alarmés de voir la population terrestre augmenter plus vite que les moyens de production et qui, craignant les résultats démographiques de la lutte contre le paludisme, conseillent de laisser la maladie décimer les habitants tout en élevant le niveau de vie et l'éducation qui font baisser le taux de natalité, Russell répond :

Que les modifications sociales sont plus rapides et profondes là où le contrôle médical est le plus efficace et quoique le progrès médical ne soit peut-être pas le seul facteur d'accroissement de la population ; qu'il ne peut être question de voir modifier notre idéal de lutte contre la maladie et de préservation de la vie, et que la Santé Publique peut devenir le point de ralliement des hommes des différentes techniques, disciplines et croyances, en vue de l'amélioration du bien-être pour la formation non pas de populations plus nombreuses mais de communautés en meilleur état de santé.

Gabriel Gélin. — *La Rate et ses Maladies*, 1 vol. de 300 p. avec 17 fig. cartonné toile, prix 2.200 fr. Masson édit., 120, Bd Saint-Germain (Paris 6e).

L'auteur, qui est médecin des hôpitaux d'Oran, a recueilli une documentation personnelle considérable sur les splénomégalies qui sont si répandues en Afrique du Nord et dont l'origine, en dehors du paludisme chronique, reste bien obscure. Le rôle tenu par la rate dans de nombreux syndromes hématologiques, « soit pour en déterminer l'éclosion, soit pour en modifier l'évolution, soit pour en subir la répercussion », est par ailleurs fondamental.

C'est en confrontant ses propres observations avec les notions classiques que le docteur Gélin, en clinicien et en hématologiste, a rédigé son livre dont il me suffira d'énumérer les chapitres pour en marquer l'intérêt que sa lecture comporte pour le médecin et le chirurgien :

Structure et fonctions normales de la rate. L'hypersplénisme. Hypersplénisme et syndrome de Raynaud. Splénomégalies para-

sitaires. Splénomégalies tuberculeuses. Splénomégalies myéloïdes (myélose aleucémique mégacaryocitaire). Maladie de Gaucher. Maladie de Normann-Pick. Tumeurs primitives de la rate. La thrombophlébite de la veine splénique. Les splénomégalies avec hémorragies digestives et l'hypertension portale. La maladie de Banti et les splénomégalies cirrhogènes.

Chacun des chapitres comprend un compte rendu objectif des faits, un exposé critique des théories, des perspectives sur des hypothèses nouvelles ; il est suivi d'une bibliographie particulière et constitue une mise au point d'un problème d'actualité à la lumière des travaux mondiaux qui s'y rapportent.

La présentation matérielle de l'ouvrage est au surplus irréprochable.

G. GIRARD

Les Membres de la Société sont instamment priés de vouloir bien informer les Secrétaires Généraux des modifications intervenues dans leurs titres et fonctions, et éventuellement de leur changement d'adresse.

COMMUNICATIONS

ENQUÊTE PRÉLIMINAIRE SUR LA FIÈVRE Q EN ÉTHIOPIE

Par R. GUTFREUND, V. GELBERG et M. A. CHABAUD (*)

Les contacts récents de l'Ethiopie avec de nombreux étrangers, la richesse de son cheptel en bovins, en chèvres et en moutons (30 millions de têtes environ, au total), ses importations en bétail de croisement, nous ont incités à rechercher si la Fièvre Q existait en ce pays, encore qu'à ce jour, aucun cas humain ne semble y avoir été soupçonné cliniquement ni radiologiquement.

Matériel

De mars 1953 à septembre 1954, nous avons éprouvé :

— *a*) 526 sangs humains dont 12 provenaient des employés de l'abattoir municipal d'Addis-Abeba et

b) 514 de campagnards habitant les provinces de Shoa et des Arroussi. Nous devons ces 514 sérums à l'obligeance du docteur P. Serra qui les a récoltés au cours de ses consultations à la clinique Filoha ;

— 657 sangs d'animaux domestiques dont :

a) 173 zébus,

b) 236 chèvres,

c) 248 moutons.

Notre technicien Ato Mohamed Mahmoud les a récoltés à l'abattoir d'Addis, lors des saignées rituelles d'abattage.

Technique

Les sérums stériles ont été séparés de leurs caillots dès que possible et ces derniers conservés à — 32° C en vue de leur inoculation éventuelle.

La technique utilisée est celle de microagglutination des rickettsies de P. Giroud qui a bien voulu nous faire parvenir deux sus-

(*) Séance du 6 juillet 1955.

pensions de *Rickettsia burneti* préparées à Paris dans son service à l'Institut Pasteur, ce dont nous le remercions vivement.

Chaque sérum était testé de 2 en 2 jusqu'à 1/80 puis poussé à sa limite lorsqu'il se montrait positif à ce taux.

Résultats

1) *Sérums humains :*

a) sur les 12 sérums provenant des employés de l'abattoir, nous avons noté 2 agglutinations positives, l'une à 1/10, la seconde à 1/20 ;

b) sur les 514 sérums de campagnards, nous avons obtenu 5,8 o/o de réactions positives, soit 13 sérums agglutinant à 1/10, 5 à 1/20, 6 à 1/40 et 5 à 1/80.

2) *Sérums d'animaux :*

a) *Zébus* : sur 173 testés, 4 ont agglutiné à 1/10 et 3 autres à 1/40, soit 4 o/o de réactions positives.

b) *Moutons* : sur 248, 5 sérums réagissent à 1/10, 9 à 1/40, 4 à 1/80, 1 à 1/320, soit 9,27 de réactions positives.

c) *Chèvres* : sur 236, 8 agglutinations positives et à 1/10, 11 à 1/20, 5 à 1/40, 5 à 1/80, 3 à 1/160, 2 à 1/640, 1 à 1/1.280, 1 à 1/2.560, soit 15,12 o/o de réactions positives.

3) *Essais d'isolement de R. burneti :*

Des cobayes ont reçu en intra-péritonéale, respectivement :

a) 2 caillots provenant d'hommes réagissant à 1/10 et 1/80.

b) 16 caillots d'animaux dont les taux d'agglutination variaient de 1/10 à 1/1.280.

Enfin de nombreux lots de tiques broyées ont été inoculés à des cobayes.

En dépit de quelques brèves réactions des animaux d'expérience, aucune souche de *R. burneti* n'a pu être isolée.

Remarques

1) Le fait qu'en Ethiopie, les chèvres et les moutons paraissent être infestés de préférence au gros bétail s'ajoute aux observations identiques de P. Giroud, P. Le Gac et J. Jadin pour le Moyen-Congo

et le Ruanda-Urundi et de divers auteurs dont les Américains pour la Californie du Nord.

2) Les influences saisonnières reconnues par Bell et coll. sur l'incidence de la Fièvre Q en Californie ne se sont pas manifestées au cours des 4 saisons s'étalant d'avril 1953 à juin 1954 (avril, petite saison des pluies, mai, juin, petite saison sèche, juillet, septembre grandes pluies, octobre, mars, grande saison sèche). Il conv ent cependant de noter qu'en Ethiopie, le bétail se reproduit indifféremment en cours d'année.

3) En juillet 1954 (grande saison des pluies), 14 o/o des 70 sérums récoltés aux Arroussi ont réagi fortement, surtout parmi les chèvres (2 à 1/10, 2 à 1/20, 1 à 1/40, 1 à 1/80, 1 à 1/160, 1 à 1/640 et 1 à 1/2.560).

Ce grand nombre de réactions positives aux taux les plus divers obtenus au long des 17 mois de cette enquête témoigne d'un foyer certain de Fièvre Q dans cette province.

4) Malgré d'étroits contacts entre un paysan et ses animaux, peu de sérums humains sont positifs, peut-être parce que le système de fermage très individualisé diminue les contacts d'homme à homme et de troupeau à troupeau.

5) Aucune donnée n'a permis d'envisager si la Fièvre Q préexistait en Ethiopie et, en cas d'apport, de remonter aux sources de l'infection.

6) Des enquêtes poussées mériteraient d'être poursuivies afin de surveiller les tendances évolutives de la Fièvre Q en Ethiopie et de permettre au Gouvernement de recommander les mesures sanitaires à appliquer.

Conclusions

1) Une enquête préliminaire et encore très incomplète a été menée d'avril 1953 à août 1954 sur la Fièvre Q en Ethiopie.

2) 526 hommes ont été testés parmi lesquels 12 employés d'abattoir dont 2 se sont montrés positifs et 514 provinciaux du Shoa et des Arroussi dont 5,8 o/o ont réagi.

3) 657 animaux examinés ont montré :

— 4 o/o d'agglutination positive sur 173 bovins ;

— 9,27 o/o d'agglutination positive sur 248 moutons ;

— 15,12 o/o d'agglutination positive sur 236 chèvres.

4) Un important foyer de Fièvre Q a été dépisté dans la Province des Arroussi au cours de juillet 1954.

5) Aucune souche de *R. burneti* n'a pu être isolée.

Institut Pasteur d'Ethiopie.

TRAITEMENT DES RÉACTIONS LÉPREUSES PAR LA PHÉNYLBUTAZONE

Par P. DESTOMBES et L. CHAMBON (*)

Quelle que soit leur pathogénie, les réactions lépreuses qui s'observent, soit spontanément, soit plus fréquemment au cours des traitements sulfonés, ont une traduction histologique constante. Celle-ci est caractérisée par une réaction inflammatoire aiguë, non spécifique, qui se surajoute au granulome inflammatoire chronique pré-existant, qu'il s'agisse d'une lésion lépromateuse ou tuberculoïde.

Pour la combattre, il est donc logique d'utiliser des médicaments anti-inflammatoires non spécifiques. Les antibiotiques habituels ou tout autre anti-infectieux, l'antimoine, par exemple, n'ont qu'une action faible ou nulle sur l'intensité et la durée de la réaction.

La remarquable activité anti-inflammatoire de l'hormone hypophysaire corticotrope et de la cortisone les ont fait essayer avec d'excellents résultats dans les réactions aiguës de la lèpre. Dharmendra (1) en particulier en est un protagoniste fervent. Par contre, Lowe (2) est beaucoup plus réservé dans ses conclusions. Pour lui, l'A. C. T. H. et la Cortisone ont une action très rapide sur la résolution des poussées, mais la maladie en est souvent aggravée.

Il était donc utile de chercher d'autres produits anti-inflammatoires, et, par analogie avec ce que Ravina et Pastel (3, 4) ont décrit dans les tuberculoses inflammatoires non spécifiques, nous nous sommes adressés aux dérivés de la pyrazolidine et en particulier à la Butazolidine (**).

Cinq malades ont été traités par voie parentérale (6 injections intramusculaires de 5 cm³ d'une solution à 20 o/o, une injection tous les trois jours pour trois d'entre eux, et une injection chaque jour pendant trois jours en 2 séries séparées de 2 jours pour les 2 autres). Cinq autres furent traités par voie buccale (300 à 400 mg. par jour, dragées dosées à 100 mg. pendant 7 à 9 jours).

Des examens de sang, d'urines et des biopsies cutanées ont été pratiqués avant, au cours, et après traitement.

Quant aux malades, il s'agissait 9 fois de formes lépromateuses en réactions et une fois d'une forme tuberculoïde réactionnelle *ab initio*.

*
* *

(*) Séance du 6 juillet 1955.

(**) Nous remercions la maison Geigy de nous avoir fourni les produits nécessaires à l'expérimentation.

Sans donner ici le détail des observations, nous résumons nos constatations.

Le seul malade atteint de forme tuberculoïde réactionnelle montrait des papules et placards violacés très actifs, une névrite cubitale très tendue et fort douloureuse et un petit état fébrile. Toutes ces lésions étaient apparues brutalement depuis moins de 2 mois. Sous l'influence du traitement, les douleurs s'atténuèrent sans disparaître, les éléments cutanés commencèrent à s'affaisser; mais la régression se fit lentement. C'est sur les lésions histologiques que l'action fut la plus nette. Une biopsie faite au début fut fort difficile à interpréter : l'état réactionnel était tel et les bacilles si nombreux que le diagnostic porté indiquait : « Il semble plutôt s'agir d'une forme lépromateuse que d'une forme tuberculoïde à forme sarcoïde réactionnelle » ; 12 jours après, c'est-à-dire après la quatrième injection, l'aspect histologique était celui d'une forme tuberculoïde typique, folliculaire avec présence de bacilles encore nombreux.

L'action de la butazolidine dans cette forme, si elle a été faible au point de vue clinique, fut donc indiscutable histologiquement.

Il n'en est plus de même dans les formes lépromateuses en réaction, pour lesquelles nous analyserons l'action du produit sur les différents symptômes.

Les lésions cutanées réactionnelles étaient toutes du type habituel sans érythème noueux. Les lépromes étaient très saillants, tendus, rouges et douloureux dans les 9 cas étudiés ; la réaction était si accentuée dans 2 cas que les pavillons des oreilles étaient ulcérés.

Les nerfs participaient à la réaction dans 4 cas et étaient le siège de très vives douleurs.

Les signes généraux étaient toujours présents : fièvre élevée entre 39° et 40°, céphalées, arthralgies, anorexie, insomnie.

Au point de vue sanguin, la leucocytose était pratiquement constante avec polynucléose, la vitesse de sédimentation toujours accélérée.

La diurèse était satisfaisante mais deux malades présentaient de l'albumine dans les urines à l'état de traces.

Enfin, l'état réactionnel fut confirmé histologiquement dans tous les cas.

L'administration de phénylbutazone par voie intramusculaire ou buccale a provoqué de façon constante et très rapide une sédation remarquable des phénomènes douloureux, qu'ils soient cutanés, nerveux, articulaires ou céphaliques. Cette sédation s'est produite une fois en 8 heures, plus habituellement en 24 heures. L'insomnie résultant des douleurs a fait place au sommeil, au plus tard dès le

2e jour. La température, elle aussi, a été influencée rapidement : six fois sur neuf après 48 heures, deux fois au 3e jour après une descente en lysis ; mais, dans un de ces cas, on constata une reprise de la fièvre 4 jours après la défervescence lors de l'arrêt du traitement. Une deuxième cure fut prescrite 7 jours après la remontée de la fièvre. Dès le lendemain, la température était retombée à la normale.

Les modifications de l'état réactionnel des lésions cutanées ont en général été obtenues rapidement : nous avons vu plus haut que leur caractère douloureux était le premier à disparaître ; les signes objectifs de régression sont déjà nets au 2e jour ; l'amélioration est caractérisée au 3e jour par l'affaissement des lésions et l'amorce d'une desquamation.

Au 2e jour de traitement, nous avons assisté deux fois à l'apparition de phlyctènes sur les lépromes ou infiltrations en réaction, phlyctènes rapidement suivies d'ulcérations puis de cicatrisation en 3 jours. Dans un autre cas, l'état réactionnel cutané s'accompagnait d'une réaction intense touchant le nerf médian : celui-ci était visible du sommet de la gouttière humérale jusqu'au poignet sous la forme d'un volumineux cordon rouge, dur et très douloureux ; l'éminence thénar, également rouge et œdématiée, était le siège d'une ulcération ; 20 heures après la première injection, alors que la fièvre et les céphalées avaient disparu dès la 8e heure, on notait un affaissement de l'éminence thénar avec issue de sérosité plus ou moins purulente au niveau de l'ulcération pré-existante ; la traînée inflammatoire du nerf avait elle aussi disparu.

La polynucléose disparaît en 2 ou 3 jours. La vitesse de sédimentation est souvent plus lente à se réduire ; dans un cas, elle s'est accélérée. Enfin les biopsies cutanées pratiquées au 10e ou 12e jour montraient une disparition totale de l'état réactionnel qui n'était plus marqué que par de rares débris nucléaires ; l'œdème et la congestion avaient totalement disparu.

Nous avons vu plus haut, à propos de l'histologie de la forme tuberculoïde, que ses caractères spécifiques presque totalement masqués par la réaction, étaient redevenus typiques sous l'influence du traitement.

Conclusion

Ainsi, au point de vue clinique, la butazolidine exerce une action constante et rapide sur les phénomènes subjectifs et la douleur en particulier au cours des réactions aiguës de la lèpre. Sans être aussi constante, l'action favorable sur l'hyperthermie est en général sensible. Cette double action permet au malade de retrouver

sommeil et appétit disparus habituellement dès le début des phénomènes aigus.

Le retour des lésions cutanées à leur état antérieur est toujours accéléré. Cette involution se fait soit simplement, soit à la suite de phénomènes phlycténulaires et ulcératifs passagers.

Enfin la phegmasie nerveuse, surtout lépromateuse, est très rapidement influencée par cette thérapeutique.

Malheureusement la butazolidine, comme les rhumatologues l'ont depuis longtemps constaté, entraîne une rétention aqueuse fréquente et parfois même impressionnante. Elle est cependant toujours passagère et les œdèmes disparaissent spontanément en quelques jours après l'arrêt du traitement. Une seule fois, nous avons arrêté le traitement après la 5e injection devant des œdèmes remontant jusqu'à la ceinture. En quelques jours une polyurie massive élimina cette rétention. Les traces d'albumine sont fréquentes dans les urines et à notre avis ne sont une contre-indication que s'il s'y ajoute des signes cytologiques de souffrance rénale.

Cette rétention aqueuse nous apparaît notablement plus fréquente que ne l'indique DE SÈZE (5) dans l'emploi de la butazolidine en rhumatologie.

En conclusion, l'action de la butazolidine dans les réactions aiguës de la lèpre est aussi efficace que celle de l'A. C. T. H. ou de la cortisone.

Les malades ne semblent pas jusqu'ici être sortis aggravés de leur réaction dont la durée est réduite à 1 à 3 jours à partir du début du traitement. Les signes subjectifs sont les premiers à disparaître, et la douleur en tout premier lieu.

L'activité du produit semble être la même, qu'il soit administré par voie intramusculaire ou *per os*. Nous préférons ce dernier mode d'administration car les doses suffisantes pour obtenir une sédation des phénomènes inflammatoires sont plus réduites (2 à 3 g.) que celles qui sont nécessaires par voie injectable (6 g. en moyenne). D'ailleurs, il semble inutile de prolonger le traitement pendant 7 jours comme nous l'avons fait. Il est suffisant de faire absorber 200 ou 300 mg. de butazolidine pendant 2 ou 3 jours pour soulager le malade sans risquer d'entraîner une réaction nocive sur le rein. Il est toujours facile de reprendre l'administration du produit si les signes de réaction réapparaissent. L'activité nous a semblé aussi grande lors de la récidive qu'au début de la réaction.

Enfin, argument non négligeable, la phénylbutazone est beaucoup plus économique que les hormones anti-inflammatoires.

Institut Pasteur de Saïgon.

Bibliographie

1. Dharmendra (M. B.). — A. C. T. H. and Cortisone in the treatment of acute complications of leprosy. *Int. J. of Leprosy*, 1953, 201.
2. Lowe (J.). — A. C. T. H. and Cortisone in treatment of complications of leprosy. *Brit. Med. J.*, octobre 1952, 2, 746-749.
3. Pestel (M.) et Ravina (A.). — La part des processus inflammatoires non spécifiques dans l'évolution des lésions tuberculeuses. *Presse Médicale*, 1954, 62, 775.
4. Ravina (A.). — Action de certains dérivés pyrazolés sur les symptômes généraux et fonctionnels de la pleurésie séro-fibrineuse et de la tuberculose pulmonaire. *Presse Médicale*, 1953, 61, 39, 805-807.
5. De Sèze (S.) et Levernieux (J.). — La phényl-butazone injectable en rhumatologie. *Presse Médicale*, 1952, 62, 203.

CONSIDÉRATIONS SUR LA RAGE EN A. O. F.

(A propos de 82 cas dont 4 humains).

Par Aimé PELLISSIER (*)

Nous avons eu l'occasion d'étudier personnellement à l'Institut Pasteur de Brazzaville de 1947 à 1953, soit expérimentalement, soit par l'histologie pathologique seule, un certain nombre de cerveaux animaux et humains et nous avons porté dans 82 cas un diagnostic de rage. Ces cas se répartissent comme suit :

1 guépard, 2 chacals, 4 hommes, 8 chats, 67 chiens.

La preuve de l'existence de la rage en A. E. F. était apportée en 1932 par Vaucel et Saleun (25) qui isolaient une souche canine. Le premier cas de rage humaine étudié expérimentalement était rapporté par Ceccaldi, Pellissier, Trinquier et Vargues (3) en 1945. Depuis, l'endémie rabique s'est amplifiée : des cas de rage ont été constatés dans tous les Territoires de la Fédération et une véritable épidémie a été constatée au Moyen-Congo en 1951.

Le diagnostic de rage a été fait expérimentalement par inoculation au lapin, au cobaye ou à la souris chaque fois que le cerveau ou le bulbe suspect nous était envoyé en glycérine. Pour les cerveaux que nous recevions frais ou que nous avons prélevés nous-mêmes, ainsi que pour les animaux en expérience, nous avons prélevé les cornes d'Ammon selon la technique expérimentale de P. Lépine (13), et avons pratiqué l'examen histo-pathologique.

(*) Séance du 6 juillet 1955.

Nous avons également examiné des coupes de bulbe et des ganglions rachidiens chaque fois que cela nous a été possible.

L'examen de routine comportait l'étude d'au moins deux lames, l'une colorée par la méthode de Mann et l'autre à l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory dont nous avons montré l'intérêt (Pellissier et Trinquier (20)). Dans l'ensemble, toutes les souches de rage examinées présentaient les lésions classiques décrites par Babes (1), par Van Gehuchten (9), Van Gehuchten et Nelis (10) et présentaient des corps de Negri (18). Ces corps de Negri étaient en général assez nombreux et avaient les caractères déjà décrits pour les souches de rage africaine : ils étaient dyschromiques, de couleur rose lilas, ou même franchement bleue avec la coloration de Mann. Nous reviendrons plus loin cependant sur quelques anomalies histo-pathologiques des souches africaines de rage.

Du point de vue expérimental voici les résultats obtenus :

Lapin. — 11 souches ont été inoculées au lapin par voie intracérébrale. Il s'agit de 6 souches de chien, 3 souches humaines, une de chat et une de chacal. Les animaux ont été paralysés entre le 14e et le 18e jour avec une moyenne de 16 jours, pour 9 des souches étudiées. Avec la souche « chat Mir... », le lapin fut paralysé le 60e jour et avec la souche « chien Ler... », le 10e jour. Nous aurons l'occasion de revenir sur ces deux souches.

Cobaye. — 14 souches ont été inoculées par voie intracérébrale, chacune à deux cobayes. Il s'agit de 9 souches de chien, 3 de chat, une de guépard et une souche humaine. Pour 12 des souches étudiées, la paralysie est survenue entre le 11e et le 15e jour, avec une moyenne de 13 jours. Avec la souche « chat Mir... », l'un des cobayes paralysé le 27e jour et l'autre ne présenta aucun signe clinique. Avec la souche « chien Ler... », les deux animaux furent paralysés les 7e et 8e jours. Nous reviendrons plus loin sur ces deux souches.

Souris. — Nous avons inoculé seulement 4 souches par voie intracérébrale à la souris, chacune à 5 animaux. Il s'agit de 2 souches de chat, une de chien et une humaine. La souche chien donna une rage expérimentale furieuse, les autres souches la rage paralytique. La paralysie fut constatée entre le 9e et le 15e jour, avec une moyenne de 13 jours.

Nous voyons donc qu'expérimentalement les souches étudiées se sont montrées dans l'ensemble d'une virulence moyenne. Nous avons eu une souche de virus atténué (chat Mir...) et une souche de virus renforcé (chien Ler...). Une autre souche de virus renforcé avait déjà été signalée en 1947 par Ceccaldi, Paquier, Trinquier, Pellissier et Varguès (4). La rage africaine est donc bien une rage authentique et nous ne pouvons que confirmer, s'il en était besoin,

les travaux de Remlinger et Curasson (22); de Delpy, Cauvin et Riou (7); de Curasson et Dischamps (6); de Nicolau, Mathis et Constantinesco (19); de Remlinger (23) et de Lépine, Mathis et Sautter (14). Sa virulence est tout à fait comparable à celle de la rage des pays tempérés et les mesures de prophylaxie et de traitement doivent être identiques.

Nous devons cependant attirer l'attention sur quelques anomalies histo-pathologiques. Nous avons constaté :

une fois : la présence de corps de Negri et l'absence d'encéphalite ;

deux fois : l'absence de corps de Negri et la présence d'encéphalite ;

une fois : l'absence de corps de Negri et d'encéphalite.

1° *Cas du virus* Deg... — Il s'agit d'un européen de 41 ans, malade du docteur Crozafon. M. Deg... convoyait un train de radeaux sur le fleuve entre Bangui et Brazzaville. Il tombe malade brusquement presque au terme de son voyage, est débarqué sur la rive belge et évacué sur l'hôpital de Brazzaville. Il présente un syndrome de rage clinique avec pharyngospasme, hydrophobie, priapisme et délire violent (le malade a mordu un infirmier). Aucun souvenir de morsure par un chien ou un autre animal n'a pu être relevé au cours des semaines précédentes. Le malade meurt très rapidement et nous recevons son cerveau et son bulbe. L'examen histo-pathologique des cornes d'Ammon et du bulbe (n° 2151) montre la présence de nombreux corps de Negri bleus et l'absence de tout phénomène inflammatoire méningo-encéphalitique.

Le lapin n° 2051 est inoculé par voie intracérébrale avec une émulsion de cerveau de M. Deg... Il est paralysé le 14e jour et présente les lésions complètes de la rage des rues : méningo-encéphalite et corps de Negri.

Disposant de liquide céphalo-rachidien du malade, nous l'avons centrifugé pendant une demi-heure à 6.000 tours/minute. Nous avons inoculé le liquide surnageant au lapin 2052 et le culot de centrifugation au lapin 2053. Le lapin 2052 a été trouvé mort le 12e jour, sans avoir présenté auparavant de manifestations cliniques. L'examen histo-pathologique n'a montré ni méningo-encéphalite, ni corps de Negri, mais quelques lésions neuronales diffuses au niveau de la corne d'Ammon. Le lapin 2053 est trouvé mort le 15e jour, sans avoir présenté lui non plus de signes cliniques antérieurs. L'examen histo-pathologique a montré une méningo-encéphalite discrète et de rares corps de Negri. Il est classique de considérer le liquide céphalo-rachidien comme non virulent dans la rage (Lesieur (16); Fermi (8)). Cependant, le liquide céphalo-rachidien prélevé dans la rage humaine a pu se montrer virulent (Konradi (12)). Nous en rapportons donc un nouveau cas.

2° *Cas de méningo-encéphalite sans corps de Negri.* — A) *Virus enfant* Fri... — L'observation clinique de ce cas a été publiée par Ceccaldi, Saint-Etienne et Audebaud (5). Il s'agit d'une fillette de 5 ans, atteinte de morsures multiples de la face et du thorax, morsures par un chien inconnu. Le traitement antirabique a été institué le même jour et a comporté 25 injections (les dix premières biquotidiennes) de 5 cm³ de vaccin antirabique, méthode Fermi. Le traitement est bien supporté ;

9 jours après la fin de celui-ci la fillette tombe malade et meurt au bout de 3 jours d'une maladie nerveuse mal définie, soit 32 jours après la morsure, et 12 jours après la fin du traitement.

L'examen histo-pathologique très poussé que nous pratiquons porte sur les deux cornes d'Ammon, sur deux prélèvements de la corticalité et sur deux prélèvements du bulbe. Nous trouvons une méningo-encéphalite marquée à cellules rondes et la recherche de corps de Negri demeure négative après l'examen de 5 coupes de corne d'Ammon. Nous ne trouvons pas non plus de lésions neuronales du type de la rage fixe, lésions qui ont été décrites par Levaditi, Lépine et Schoen (17) et systématisées par Lépine et Sautter (15).

Notre conclusion est donc que l'enfant n'est pas morte de rage : ni rage des rues, ni rage fixe. Nous pratiquons donc des inoculations à divers animaux : lapin, cobaye, souris et singe. Tous ces animaux meurent paralysés dans les délais classiques et l'examen de leur système nerveux montre dans tous les cas de la méningo-encéphalite et des corps de Negri.

L'enfant était donc morte de rage des rues. Nous avons alors repris les blocs, fait de nouvelles coupes et après examen prolongé de 6 nouvelles coupes de corne d'Ammon nous avons réussi à mettre en évidence deux corps de Negri colorés en bleu par le Mann.

B) *Virus chat* Mir... — Il s'agit d'un animal mort suspect de rage dont la tête nous est envoyée par le Service Vétérinaire. L'examen histo-pathologique nous montre une importante méningo-encéphalite à cellules rondes, une prolifération gliale au niveau des cornes d'Ammon et l'absence de corps de Negri après un examen prolongé.

Dans l'espoir d'isoler un virus neurotrope nous inoculons par voie intracérebrale 2 cobayes, 6 souris et un lapin.

Disons tout de suite que le lapin, n° 2020, est paralysé le 60e jour et que l'examen histo-pathologique montre une méningo-encéphalite et de rares corps de Negri.

Quant aux cobayes, le premier, n° 4768, est paralysé le 27e jour et son système nerveux montre de la méningo-encéphalite, mais pas de corps de Negri. Le second, n° 4769, n'a présenté aucune manifestation clinique après plusieurs mois d'observation.

Pour les souris, la première, n° 1664, est paralysée le 11e jour et elle présente de la méningo-encéphalite mais pas de corps de Negri. Les 5 autres ne présentent aucune manifestation clinique après plusieurs mois d'observation.

Un second passage de cobaye à cobaye et de souris à souris est pratiqué. Sur les deux cobayes, le n° 4801 est trouvé agonisant le 13e jour et présente de la méningo-encéphalite mais toujours pas de corps de Negri. Le second ne présente rien après plusieurs mois d'observation. Par contre, les 3 souris inoculées sont paralysées le 9e jour et présentent de la méningo-encéphalite et des corps de Negri.

Nous avons donc eu affaire à une souche de rage atténuée anégrigène chez le chat et chez le cobaye et dont la négrigenèse ne s'est manifestée chez la souris qu'au second passage.

3° *Cas de rage sans corps de Negri et sans encéphalite.* — Il s'agit de la souche « *chien* Ler... ». Ce chien avait mordu plusieurs personnes et est mort avec une paralysie du train postérieur. L'examen histo-pathologique de son système nerveux ne montre qu'une congestion

diffuse des capillaires, sans signes de méningo-encéphalite et sans corps de Negri. Deux passages successifs à deux cobayes ont été effectués. Ces animaux ont été paralysés les 7e et 8e jours. L'examen histo-pathologique a montré une intense méningo-encéphalite, mais toujours pas de corps de Negri, cependant que certains neurones de la corne d'Ammon présentaient des lésions du type de la rage fixe. Par ailleurs, nous avons inoculé le lapin n° 1964, qui est trouvé paralysé le 10e jour. L'examen histo-pathologique montre une congestion diffuse du cerveau et des méninges et, au niveau des cornes d'Ammon, simultanément de très beaux corps de Negri et des lésions neuronales de rage fixe.

Nous avons donc eu affaire à une souche de virus renforcé anégrigène chez le chien et le cobaye et présentant des signes de fixation dès le premier passage.

Conclusions

Le virus rabique d'Afrique tropicale, s'il est bien un virus rabique authentique, présente cependant, outre la colorabilité dyschromique des corps de Negri, quelques particularités histo-pathologiques.

Il est possible de constater des cas de rages sans corps de Negri. Ceci peut se produire soit avec un virus atténué (chat Mir...) soit avec un virus renforcé (chien Ler...).

Il est même possible de constater, non seulement l'absence de corps de Negri, mais l'absence de toute manifestation méningo-encéphalitique. On note alors seulement une congestion diffuse du parenchyme et des méninges. Une observation analogue a été rapportée à Dakar par Boiron et Camain (2).

La sanction immédiate de ces constatations est la mise au traitement antirabique de toute personne mordue par un animal mort pendant la période d'observation, *quel que soit le résultat de l'examen histo-pathologique du système nerveux de l'animal mordeur.*

Bibliographie

1. Babes (V.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1892, 6, 209 et *C. R. Soc. Biol.*, 1908, **64**, 284.
2. Boiron (H.) et Camain (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 176.
3. Ceccaldi (J.), Pellissier (A.), Trinquier (E.) et Vargues (R.) — *Ann. Inst. Pasteur*, 1945, **71**, 449.
4. Ceccaldi (J.), Paquier (P.), Trinquier (E.), Pellissier (A.) et Vargues (R.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1947, **73**, 589.
5. Ceccaldi (J.), Saint-Étienne (J.) et Audebaud (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, **46**, 291.
6. Curasson (G.) et Dischamps (A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, **24**, 154.
7. Delpy (L.), Cauvin et Riou. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1929 **22**, 635.

8. Fermi (C.). — *Zentralbl. Bakt.*, 1907, **44**, 25.
9. Van Gehuchten. — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique*, 1900, **14**, 389.
10. Van Gehuchten et Nelis. — *Ann. Med. Vétér.*, 1900, **49**, 243.
11. Heckenroth (F.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1918, **32**, 389.
12. Konradi (D). — *Zentralbl. Bakt.*, 1922, **88**, 113.
13. Lépine (P.). — Rage, Virus rabique. In *Ultravirus des Maladies Humaines*, Levaditi et Lépine. Maloine, édit., Paris, 1948.
14. Lépine (P.), Mathis (M.) et Sautter (V.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, **32**, 852.
15. Lépine (P.) et Sautter (V.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **129**, 805.
16. Levaditi (C.), Lépine (P.) et Schoen Mlle. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 1050.
17. Lesieur (Ch.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, **57**, 454.
18. Negri (A.). — *Zeitsch. Hyg. u. Infekt.*, 1903, **43**, 507 et *Soc. Méd. Chir. Pavia*, 24 mars 1903.
19. Nicolau (S.), Mathis (C.), Constantinesco (Mme Val). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1931, **24**, 931.
20. Pellissier (A.) et Trinquier (E.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, **83**, 410.
21. Pellissier (A.) et Trinquier (E.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1952, **83**, 412.
22. Remlinger (P.) et Curasson. — *Bull. Acad. Méd.*, 1924, **92**, 1112.
23. Remlinger (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, **25**, 108.
24. Remlinger (P.) et Bailly (J.). — La Rage. Maloine, édit., Paris, 1947.
25. Vaucel (M.) et Saleun (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, **25**, 1018.

UN ASPECT DE L'HISTOPLASMOSE DE PRIMO-INFECTION

Par H. FLOCH et J. ANDRÉ (*)

Nous savons qu'en Guyane Française, l'infection latente par *H. capsulatum* est fréquente.

En 1952, nous avons en effet pratiqué 415 intradermo-réactions à l'histoplasmine qui nous ont donné 138 résultats positifs (32 o/o) (1).

On sait aussi que les infections latentes chroniques ou anciennes peuvent quelquefois se déceler par des calcifications pulmonaires qui ont été considérées pendant longtemps comme étant d'étiologie tuberculeuse (2) (3).

*
* *

(*) Séance du 6 juillet 1955.

Ce que l'on sait moins ou pas du tout, c'est sous quelle forme clinique se manifeste la première atteinte par *H. capsulatum*, atteinte qui doit bien présenter une période aiguë inaperçue parce que vraisemblablement confondue avec des affections plus banales, affections du système respiratoire vraisemblablement aussi.

Cette hypothèse de l'infection naturelle d'origine respiratoire, par *Histoplasma capsulatum*, est appuyée sur certaines observations mais on ne pouvait isoler le champignon pathogène de l'air; il le fut cependant dans un cas bien particulier, mais fort intéressant et instructif :

Dans une ferme, cinq personnes d'une même famille présentent une affection d'apparence grippale dix jours après le nettoyage d'un vieux poulailler ; on décèle radiologiquement chez elles certaines lésions pulmonaires et des examens sérologiques pratiqués furent positifs pour *H. capsulatum* ; de l'air du poulailler préalablement brassé est aspiré à 1 m 50 du sol puis filtré et inoculé à des souris blanches ; on peut isoler ainsi à 5 reprises *H. capsulatum* (4).

Salvin et Furcolow (5), de leur côté, rapportent plusieurs cas d'histoplasmose aiguë et bénigne et les décrivent comme « influenza like illness ». Leurs malades, en effet, se plaignent le plus souvent d'être « grippés », de céphalée légère, de toux, d'expectoration, de douleurs thoraciques ou hépatiques ; l'état général est atteint : fatigabilité avec ou non perte de poids ; on constate ou non des modifications pulmonaires radiographiques.

Voici, par exemple, l'histoire clinique d'un des malades de Salvin et Furcolow atteint d'une forme considérée par les auteurs comme assez grave, contamination de laboratoire :

« The patient (F. B,) a white man, aged 64 years, had lived in Boston, Massachusetts, until he moved to the Kansas City area about two years before onset of illness. He was studied because of an illness accompanied by a change in his histoplamin skin test from negative to positive.

« This white janitorial worker in the Histoplasmosis Laboratory developed sore throat, chest pain, headache and malaise, on March 28. These symptoms continued for eight days, leaving the patient very tired and exhausted. On April 7, he had chills and fever with occasional cough and believed he had influenza. This illness continued fo rseven days, when the patient returned to work. The patient noted continued cough and sputum and some pain in the liver region together with a feeling of tiredness.

« A physical examination was negative.

« The patient's illness continued for approximately one week before he returned to work. The cough, sputum, and pain in the liver region continued. Five months after onset, the patient still had sputum and cough and complained of a contricted feeling in his chest and of fatigue. No weight loss was noted during his illness. No changes in X-ray were noted during the course of his illness. »

Les observations de ces auteurs qui montrent que la « primo-infection à *H. capsulatum* ressemble à la « grippe » sont, pour nous, intéressantes à encore d'autres points de vue.

On y voit, par exemple, que l'apparition de la sensibilité à l'histoplasmine apparaît vite après le début du syndrome clinique : de quelques jours à deux ou trois semaines après ce début. Les précipitines apparaissent très peu après la positivation de l'histoplasmino-réaction.

Ces observations montrent aussi que lors des manifestations aiguës bénignes, de l'histoplasmose, l'histoplasminoréaction donne des réponses positives très intenses, bien plus que celles que l'on observe lors d'une étude systématique de cette réaction en pays d'endémicité (réaction chez des sujets atteints de formes latentes chroniques). C'est ainsi que, chez un de leurs malades, l'histoplasmino-réaction, lorsqu'elle se positive, se présente sous forme d'un empâtement de 25 mm. et d'un érythème de 55 mm. ; chez un autre, l'induration est de 12 mm. et l'érythème de 32 mm. ; chez un troisième, l'induration de 15 mm. de diamètre et l'érythème 50 mm. A l'opposé, nos réactions positives lors de notre précédente enquête, au nombre de 138 nous l'avons vu, ne dépassaient jamais 15 mm. de diamètre pour l'érythème.

Les observations de Salvin et Furcolow confirment aussi que le diagnostic des cas bénins d'histoplasmose est difficile du fait de la difficulté de l'isolement de l'agent pathogène.

* * *

Tout ceci nous portait à penser que dans un pays de grande endémicité histoplasmique comme la Guyane Française la primo-infection pouvait se manifester sous l'allure d'une infection pseudo-grippale avec atteinte des voies respiratoires supérieures.

Pour détecter cette primo-infection nous devions pouvoir compter sur l'intradermo-réaction à l'histoplasmine : on ne pourrait certes pas constater, dans la plupart des cas, le virage de la réaction, mais, du moins, on devrait pouvoir enregistrer les intradermo-réactions d'une grande positivité, fort différentes en vérité de celles que nous enregistrons habituellement, nous l'avons vu.

Nous rappelant l'origine de *H. capsulatum* (sol) nous ne pouvions que faire un rapprochement du fait que la Guyane est un pays de « lœss » ; persiennes et fenêtres y sont rapidement couvertes de poussières, abondantes par conséquent dans l'air.

Pour la lecture de nos intradermo-réactions nous avions suivi la règle suivante :

« Nos résultats furent lus 48 heures après l'intradermo-réaction.

Furent considérés comme positifs ceux se manifestant par une induration rouge dont le diamètre était égal ou supérieur à 6 mm. » (1).

Le nombre important des résultats positifs enregistrés nous avait alors vivement frappé. Les positivités étaient franches, indiscutables, allant jusqu'à des réactions d'un diamètre total (induration, rougeur) de 1 cm. 5 au maximum ; aucune des 138 réactions positives n'était plus intense.

* * *

Le 21 février 1955, nous avons effectué à l'Ecole Marchoux de Cayenne, 51 intradermo-réactions nouvelles à l'histoplasmine (histoplasmine de l'Instituto de Higiene de Montevideo qui nous a été adressée par le docteur Mackinnon que nous remercions bien vivement) pour comparaison avec les intradermo-réactions à la coccidioidine pratiquées en même temps.

A la lecture nous eûmes l'étonnement de voir parmi les 25 réactions positives quelques réponses très fortes avec importante induration, œdème et érythème atteignant plusieurs centimètres de diamètre, ce qui s'opposait violemment, à nos yeux, à ce que nous avions observé chez les enfants de la même école en 1952.

Que signifiaient ces intenses positivités nouvelles ?

Nous pensâmes, tout de suite, à les rattacher à une épidémie de « grippe » survenue quelques semaines auparavant en décembre-janvier, « grippe » qui s'était manifestée chez beaucoup de gens par de la fièvre, de la céphalée, une rhinopharyngite purulente souvent importante (pus épais, jaune, d'où on isolait des staphylocoques dorés), de la toux avec quelquefois expectoration purulente (bronchite, congestion pulmonaire bénigne) et, souvent, par une évolution longue (chez bien des malades plusieurs semaines) avec apparition de complications telles que phlegmon de l'amygdale, sinusite, accompagnée d'asthénie, d'amaigrissement.

Depuis des années, d'ailleurs, nous sommes frappés par ces affections d'allure grippale qui pouvaient fort bien, pensions-nous, être d'une tout autre étiologie que celle sous laquelle elles étaient cataloguées.

Nous avons alors interrogé quelques enfants présentant ces réactions très fortement positives à l'histoplasmino-réaction ; ils avaient bien présenté quelques semaines auparavant l'épisode infectieux attaquant les voies respiratoires, dont nous parlons ci-dessus.

Quelques jours plus tard, nous voyons avec le docteur M. Rivierez, en consultation, une malade de 50 ans qui présentait de la fièvre (à 37° 5, 38°) depuis des semaines, fièvre que rien n'expliquait ; tous les diagnostics avaient été discutés et rejetés. L'examen radiographique notamment n'avait pas donné de résultats intéressants. A

l'interrogatoire, la malade nous dit que sa maladie avait débuté par la grippe de décembre-janvier et qu'elle continuait depuis lors (toux, douleurs thoraciques légères, amaigrissement important, asthénie) sans aucune interruption. Parmi les examens de laboratoire que nous pratiquons se trouve (car nos constatations chez les enfants de l'Ecole Marchoux nous avaient frappés) une intradermo-réaction à l'histoplasmine que nous constatons fortement positive : induration de 30 mm. de diamètre accompagnée d'œdème et d'érythème sur une surface d'un diamètre de 9 cm. !

Nous décidâmes alors de pratiquer une enquête plus élargie et de « tester » la sensibilité à l'histoplasmine, d'un côté de personnes ayant manifestement présenté l'épisode pseudo-grippal de décembre-janvier et, d'autre part, des personnes ne l'ayant pas présenté.

Nous résumons nos résultats en deux tableaux ci-contre ; le premier ne comprend que des personnes ayant présenté un épisode pseudo-grippal sérieux; dans le second sont groupées celles ne reconnaissant pas avoir été malades en décembre 1954-janvier 1955.

Que tirerons-nous comme conclusions de la comparaison des résultats de ces deux tableaux?

Tout d'abord toutes les personnes qui ont présenté une affection assez importante pour qu'elles l'aient bien notée sont très fortement positives à l'histoplasminoréaction et cela, quelques semaines après le début des manifestations pseudo-grippales. L'érythème et l'œdème sont partout importants, dépassant largement ce que nous sommes accoutumés à observer en cas d'histoplasmose latente chronique ou

TABLEAU I

Nom	Sexe	Age	Grippe en janvier 1955	Intradermo-réaction			Vésiculation
				Erythème	Œdème	Induration	
M. A. T...	F	16	+	80 mm.	+	20 mm.	—
R. P...	F	14	+	80 »	+	20 »	—
E. E...	M	15	+	80 »	+	20 »	—
J. D...	F	45	+	40 »	+	20 »	—
D. G...	F	14	+	80 »	+	20 »	+
T. A. H...	M	23	+	80 »	+	15 »	—
F. M. T...	F	25	+	40 »	—	20 »	—
B. G...	M	20	+	50 »	+	20 »	—
M. S ...	F	40	+	80 »	+	20 »	+
M. M...	F	25	+	50 »	+	10 »	—
R. W...	F	45	+	50 »	+	20 »	—
A. J...	M	30	+	40 »	+	20 »	—
Z. R...	F	16	+	50 »	+	15 »	—
J. B...	M	24	+	30 »	—	20 »	+
R. W...	F	49	+	90 »	+	30 »	—

TABLEAU II

Nom	Sexe	Age	Grippe en janvier 1955	Intradermo-réaction			Vésiculation
				Erythème	Œdème	Induration	
L. E...	F	11	—	70 mm.	+	20 mm.	—
A. J. C...	M	10	—	70 »	+	20 »	—
S. M...	F	12	—	80 »	+	20 »	—
M. F...	M	12	—	—	—	10 »	—
M. Y...	M	14	—	—	—	5 »	—
P. M...	M	14	—	—	—	10 »	—
F. H...	M	13	—	—	—	—	—
E. R...	M	12	—	—	—	—	—
N. M...	F	13	—	—	—	5 mm.	—
S. P...	F	14	—	—	—	10 »	—
G. H...	F	13	—	—	—	10 »	—
L. R...	M	14	—	—	—	—	—
P. E...	M	35	—	20 mm.	—	7 mm.	—
G. J...	M	28	—	—	—	—	—
F. Y...	F	22	—	—	—	—	—
M. C...	M	60	—	—	—	10 mm.	—
M. M. C...	M	53	—	—	—	—	—

d'anciennes atteintes par *H. capsulatum* ayant laissé derrière elles comme reliquat biologique une allergie encore manifeste. C'est ainsi que l'érythème a atteint 80 mm. de diamètre chez plusieurs de ces malades ; l'œdème si frappant et souvent intense a été observé chez 13 d'entre eux sur 15 (87 0/0); trois fois (20 0/0), nous observons la formation de vésicules et d'une petite eschare superficielle sur la zone d'induration qui, elle, n'est jamais inférieure, comme diamètre, à 10 mm., atteignant souvent 20 mm. et aussi 30 mm., nous l'avons vu (chez notre malade le plus sérieusement atteint).

Parmi les résultats enregistrés dans le second tableau, de façon frappante, on note d'abord un bon nombre de négatifs.

Mais, tout de suite, mettons à part les trois premières personnes de ce tableau dont les résultats de l'histoplasminoréaction, du premier coup d'œil, ressemblent étrangement à ceux du Tableau I ; ces enfants (car il s'agit d'élèves de l'École Marchoux) disent ne pas avoir présenté d'épisode pseudo-grippal. Peut-on réellement se fier à leur parole? Rien n'est moins sûr : d'autre part, il est d'ailleurs fort possible qu'ils aient été, comme beaucoup de leurs camarades, atteints de façon plus bénigne, passant pratiquement inaperçue.

Chez les 14 personnes suivantes chez qui nous ne pensons pas pouvoir douter du fait qu'elles n'ont pas été touchées par l'infec-

tion grippale, aucun œdème, aucun érythème, aucune forte induration ; on y relève 6 résultats positifs ce qui nous donne à peu de chose près (33 o/o) le pourcentage de positivités que nous relevons habituellement chez les Guyanais.

Ajoutons que parmi les personnes à intradermo-réaction fortement positive et ayant présenté un épisode pseudo-grippal, nous trouvons un Européen, en Guyane depuis 18 mois seulement. Ce sujet a présenté, dans les 24 heures suivant l'injection d'histoplasmine, un épisode fébrile fugace avec toux, courbatures violentes et asthénie, rappelant, signale-t-il, d'une manière frappante, le syndrome pseudo-grippal présenté en décembre 1954.

A titre de témoin, pour cette observation, nous avons deux autres Européens sans épisode grippal, l'un arrivé en Guyane depuis trois mois, l'autre depuis quatre ans. On sait qu'en Europe l'intradermoréaction à l'histoplasmine donne des résultats strictement négatifs.

Ce cas particulier nous confirme, pour sa part, que la positivation de l'histoplasminoréaction chez un sujet présentant une réaction de violente positivité a été provoquée par l'épisode pseudo-grippal épidémique de décembre-janvier 1955 à Cayenne.

Nous voyons en cet épisode pseudo-grippal un aspect, et probablement l'aspect le plus fréquent, de la primo-infection par *H. capsulatum*.

Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.

Bibliographie

(1) Floch (H.). — L'histoplasmose de S. T. Darling. Sur sa présence en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*. Publication n° 283, mai 1953.

(2) Christsies (A.) et Peterson (J. C.). — Pulmonary calcification in negative reactors to tuberculin. *Amer. J. Publ. Health*, 1945, 35, 1131-1147.

(3) Palmer (C. E.). — Nontuberculous pulmonary calcification and sensitivity to histoplasmin. *Public Health Reports*, 1945, 60, 513-520.

(4) Ibach (M. J.), Larsh (H. W.) et Furcolow (M. L.). — Histoplasmose épidémique et infection aérienne par *Histoplasma capsulatum*. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, New-York, janvier 1954, 85, 1, 72-74.

(5) Salvin (S. B.) et Furcolow (M. L.). — Precipitins in human histoplasmosis. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, Saint-Louis, février 1954, 43, 2, 259-274.

ACTION DES SELS DE FER SUR LES MOLLUSQUES VECTEURS DES BILHARZIOSES

Par Michèle DECHANCÉ et Robert DESCHIENS (*)

Nous avons montré (1) que les sels de fer, aux concentrations où on les rencontre habituellement dans les eaux naturelles (eau de Contrexéville : 0 g. 27 de carbonate de fer par litre ; eau de Bussang : 0 g. 008 de carbonate de fer par litre), sont bien tolérés par les mollusques vecteurs des bilharzioses, en particulier par *Planorbis glabratus* et par *Bulinus contortus*. L' « eau de clous » (clous : une poignée ; eau : 1 litre ; faire bouillir, décanter le lendemain) n'offre pas chez ces mêmes mollusques d'effets nocifs et l'eau de Passy (Seine) qui contient 0 g. 4, environ, par litre, de sulfate de fer naturel est encore tolérée par eux. Cependant, une concentration située entre 0 g. 4 et 1 g. 0/00 de sulfate de fer, anhydre, préparé chimiquement, est toxique ou létale pour *P. glabratus* et *B. contortus*.

Dans le cadre de cette étude de la toxicité des sels de fer, nous avons essayé de déterminer la limite de tolérance de deux espèces de Planorbidés, vecteurs de bilharziose, vis-à-vis de différents sels de fer usuels, solubles dans l'eau.

Les Planorbidés éprouvés ont été : *Planorbis glabratus*, vecteur de *Schistosoma mansoni* et *Bulinus contortus*, vecteur de *S. hæmatobium*.

Les sels de fer suivants ont été expérimentés : le chlorure ferrique Cl_3Fe ou perchlorure de fer, le sulfate ferreux SO_4Fe, le sulfate ferrique $(SO_4)_3Fe_2$, l'alun de fer et d'ammonium $(SO_4)_3Fe_2$, $SO_4(NH_4)_2$, $24H_2O$ et l'alun de fer et de potassium $(SO_4)_3Fe_2$, SO_4K_2, $24H_2O$.

Les expériences ont été conduites de la façon suivante : dans un aquarium contenant la solution à éprouver, on introduit 6 exemplaires de *P. glabratus* ou *B. contortus*, un poisson témoin (*Carassius auratus*), un rameau de plante aquatique et une feuille de salade pour l'alimentation des mollusques. Un second aquarium contenant de l'eau pure est utilisé comme témoin et reçoit le même équipement et un nombre égal de mollusques.

L'action d'une solution est considérée comme létale lorsque tous les mollusques introduits dans l'aquarium sont tués en 48 heures ;

(*) Séance du 6 juillet 1955.

comme toxique lorsqu'un pourcentage de 20 à 50 o o des mollusques sont morts dans le même délai ; dans les deux cas, les mollusques de l'aquarium témoin doivent rester vivants et actifs.

Les résultats sont exprimés dans les tableaux suivants, p. 472.

Le perchlorure de fer se montre nettement plus toxique que les sulfates, parmi ceux-ci, le sulfate ferrique est plus actif que le sulfate ferreux.

Nous n'avons pu, dans ces expériences, établir aucune différence entre *Planorbis glabratus* et *Bulinus contortus* quant à leur tolérance aux sels de Fe : cependant, sans qu'il soit possible d'indiquer aucune différence de concentrations, *B. contortus* paraît, dans l'ensemble, un peu moins résistant.

Daus toutes les expériences, les poissons témoins ont parfaitement toléré les doses létales pour les mollusques.

Par ailleurs, un point nous paraît intéressant à signaler : pour les concentrations toxiques (20 à 50 o o de mollusques morts en 48 heures), les mollusques survivants ne semblent pas sensibles à une action prolongée. Certains, inactifs et immobiles au fond de l'aquarium les premiers jours, semblent s'accoutumer à la solution toxique et, après 10 à 15 jours, ils ont repris leur activité et s'alimentent normalement. Ceci pose le problème général de savoir si l'action de molluscocides chimiques ne conduirait pas à la sélection de races de mollusques de plus en plus résistants. Cette question, à peine effleurée ici, nécessiterait des expériences plus poussées.

Nous avons, par comparaison, étudié l'action de deux sels de cuivre sur ces mêmes mollusques, *Planorbis glabratus* et *Bulinus contortus*. Dans les mêmes conditions d'expérience, nous avons étudié le chlorure de cuivre Cl_2Ca et le sulfate de cuivre SO_4Cu.

La toxicité de SO_4Cu commence à $0{,}5 \times 10^{-7}$; pour cette dose, on observe 50 o o de mollusques morts en 3 jours. Cette constatation est conforme à la dose toxique (1 p. 5.000.000) indiquée par R. T. Leiper pour *B. contortus*. A cette dose, le chlorure est bien toléré.

A la dose de 1.10^{-7}, les deux sels sont rapidement et également létaux.

En résumé, les sels de fer aux concentrations auxquelles on les rencontre dans les eaux naturelles (carbonate de fer, sulfate ferreux) sont relativement bien tolérés par les mollusques vecteurs des bilharzioses.

Cependant, le chlorure ferrique (Cl_3Fe) est toxique pour *Planorbis glabratus* et pour *Bulinus contortus*, à la concentration de 0 g. 065 o oo et le sulfate ferrique (SO_4Fe) à la concentration de 0 g. 5 o/oo.

TABLEAU I

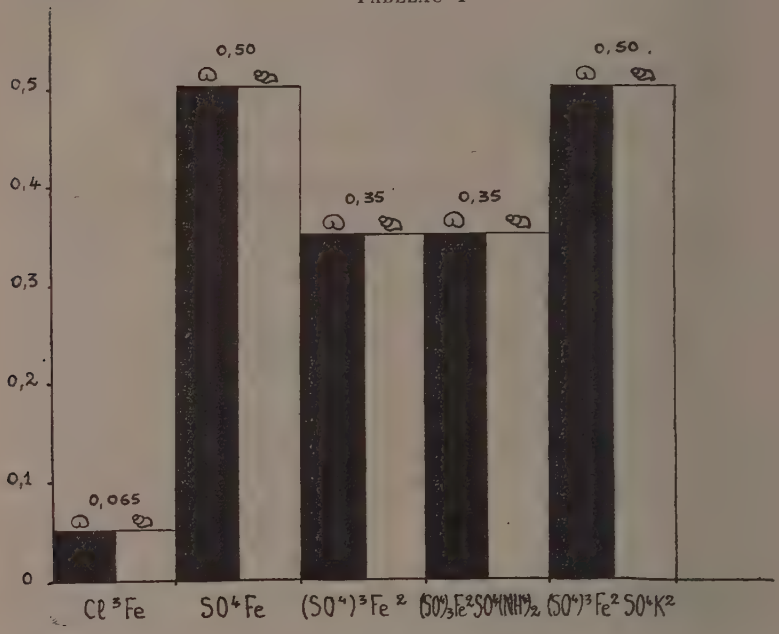
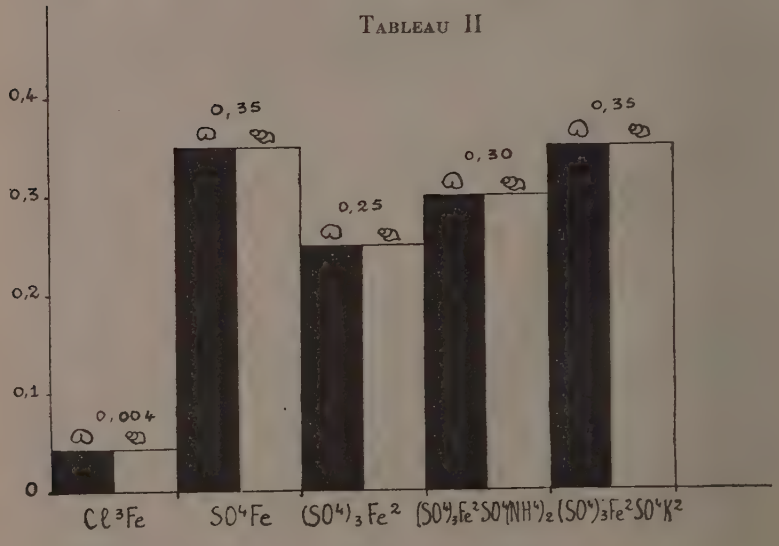


TABLEAU II



Planorbis glabratus _ Bulinus contortus

La sensibilité de *B. contortus* aux sels de fer apparaît comme plus marquée que celle de *P. glabratus*.

Institut Pasteur, Service de Parasitologie.

Bibliographie

(1) Deschiens (R.). — Incidence de la minéralisation de l'eau sur les mollusques vecteurs des bilharzioses. Conséquences pratiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, 47, 915-929.

MICROFILARIA BANCROFTI VAR. *VAUCELI*, VARIÉTÉ NOUVELLE DE LA COTE SUD-EST DE MADAGASCAR

Par H. GALLIARD et E. R. BRYGOO (*)

En examinant des microfilaires du sang humain provenant d'individus de la région de la Côte Sud-Est de Madagascar (Manakara, Fort Carnot, Lahorano, Ifaho), nous avons été frappés du fait qu'en goutte épaisse, à un faible grossissement, elles avaient la même apparence que celles de *Wuchereria malayi*. Elles sont en effet de petite taille et présentent l'aspect irrégulier, tortillé, avec des courbures principales compliquées d'ondulations secondaires, contrastant avec les courbures régulières, « gracieuses, » de *W. bancrofti*.

Leur taille rappelle celle de *W. malayi* (180 à 275 μ contre 165 à 265 μ pour *W. malayi*, et plus de 300 μ pour *W. bancrofti*). Par ailleurs les noyaux somatiques, nettement séparés chez *bancrofti*, sont plus ou moins tassés et difficiles à compter comme chez *malayi*. Mais l'espace céphalique est aussi long que large comme chez *bancrofti*.

Cependant, certains caractères l'éloignent nettement de *W. malayi*, en particulier l'absence de renflements avec présence d'un noyau somatique à la partie terminale de la queue.

Un autre caractère sépare cette microfilaire de *M. malayi*. La cellule excrétrice est proche du pore excréteur, comme chez *W. bancrofti*, alors qu'elle en est éloignée chez *W. malayi*. Mais les cellules génitales sont disposées d'une façon qui rappelle

(*) Séance du 6 juillet 1955.

Tableau comparatif des caractères morphologiques en goutte épaisse des microfilaires de Wuchereria bancrofti, W. malayi *et de la microfilaire de Madagascar.*

	W. bancrofti	*W. malayi*	Mf. de Madagascar
Taille du corps en microns.	Egale ou beaucoup plus souvent supérieure à 300 μ sur 8 μ.	De 165 à 265 μ, toujours inférieure à 300 μ sur 4 à 5 μ.	De 180 à 275 μ, toujours inférieure à 300 μ sur 4 à 5 μ.
Attitude en frottis.	Courbes gracieuses.	Courbure principale compliquée d'ondulations secondaires.	Courbure principale compliquée d'ondulations secondaires.
Noyaux somatiques.	Nettement séparés les uns des autres, faciles à compter.	Plus ou moins confondus en une masse compacte, d'où difficultés à les compter.	Plus ou moins confondus en une masse compacte, d'où difficultés à les compter.
Espace céphalique.	Aussi long que large.	Plus long que large.	Aussi long que large.
Pore excréteur et cellule excrétrice.	PE petit, difficile à voir, n'interrompant pas la colonne nucléaire ; CE petite proche du PE.	PE toujours volumineux, nettement visible, interrompant la colonne nucléaire ; CE grosse et éloignée du PE.	Pore Exc. volumineux, nettement visible, interrompant la colonne nucléaire. CE grosse, assez proche du PE.
Pore anal et cellules génitales.	PA petit, faiblement dessiné ; CG petites ; G2-G3-G4 séparées les unes des autres et proches du PA ; G1 très antérieure.	PA formant une brèche nette, bien visible ; G1-G2-G3-G4 grosses, 2-3 mal séparées et au-dessus du PA.	PA formant une brèche nette G2-G3-G4 en avant du PA, CG grosses.
Corps interne.	Se colore assez peu et est formé d'une ou deux masses compactes.	Se colore bien et est formé généralement de trois amas distincts.	Se colore bien, en rouge vif et est formé d'une poussière de granulations.
Noyaux de la queue.	Pas de noyau terminal.	Un noyau terminal avec un noyau intermédiaire plus ou moins visible.	Pas de noyau terminal.
Striation cuticulaire.	Généralement peu marquée.	Nette.	Nette.

davantage *M. malayi*. Elles sont également volumineuses et de forme presque identique.

Le pore excréteur est volumineux, nettement visible, interrompant la colonne nucléaire, comme chez *malayi*, alors que, chez *bancrofti*, il est petit, difficile à voir et n'interrompt pas la colonne nucléaire.

Il en est de même pour le pore anal qui forme une brèche nette comme chez *malayi*.

Un autre caractère, qui n'est peut-être pas spécifique mais qui est cependant intéressant à signaler, c'est que le corps interne, au lieu d'être volumineux et compact comme chez *bancrofti* ou divisé en plusieurs segments comme chez *malayi*, est constitué par une poussière de petits éléments qui se colorent en rouge vif par le Giemsa.

Les différents caractères sont représentés sur le tableau annexé.

Nous tenons à spécifier que tous ces caractères ont été décrits chez des microfilaires trouvées *en goutte épaisse*. En frottis, les variations de l'un à l'autre spécimen sont trop considérables (du simple au quadruple en ce qui concerne la taille) et, du fait de la conservation de la gaine, la rétraction de l'embryon rend l'étude pratiquement impossible. Rappelons aussi que si, en goutte épaisse, il y a des différences de taille appréciables entre les différents spécimens, ils gardent toujours leur attitude caractéristique, qu'il s'agisse de *Loa loa*, *W. bancrofti*, *W. malayi* ou de la variété que nous décrivons. Aucune technique de fixation ou de coloration, aussi bonne ou mauvaise soit-elle, ne parvient à modifier ce caractère spécifique.

Dans une note ultérieure nous compléterons cette description.

Résumé

Nous donnons une description provisoire d'une variété *Wuchereria bancrofti* de la Côte Sud-Est de Madagascar. Ses caractères sont intermédiaires entre ceux de *W. bancrofti* et ceux de *W. malayi*.

Laboratoire de Parasitologie,
Faculté de Médecine de Paris
et Institut Pasteur de Tananarive.

CHEZ LA RATE, EN PÉRIODE D'ALLAITEMENT, LA GLANDE MAMMAIRE EST-ELLE VOIE D'EXCRÉTION POUR LE DIMÉTHANESULFONATE DU DIAMIDINODIPHÉNOXYPENTANE ?

Par L. LAUNOY (*)

I

De nombreux travaux ont été entrepris, pour définir par leur importance relative, les voies d'excrétion, de rétention, de stockage des diamidines, en particulier du diamidino-stilbène (stilbamidine) et du diméthanesulfonate du diamidinodiphénoxypentane (pentamidine, lomidine = D. A. D. P.).

Les techniques actuelles sont capables de caractériser la présence de diamidine dans l'urine, aux taux de 10^{-5}-10^{-6} (anciennes expériences de Dubost et Mlle Rayroux) pour la lomidine, et jusqu'à 10^{-9} pour la stilbamidine (A. J. Henry et D. W. Grindley, 1942, Hawking et Smiles, 1941). Nous donnons ci-après un simple aperçu des résultats considérés, aujourd'hui, comme acquis (1).

On sait maintenant que la principale voie d'excrétion pour les diamidines est le rein, la voie fécale par le flux biliaire se place au second rang (voir la bibliographie finale).

On sait aussi que, après les reins, tous les organes : foie, cœur, poumons, intestin grêle, moelle osseuse, ovaires, testicules, peuvent retenir ces toxiques pendant de longs mois (Reid et Weaver, 1951).

En ce qui concerne la rétention hépatique, celle-ci diffère avec l'espèce animale envisagée ; ainsi, elle n'est pas la même pour le mouton, le rat ou le lapin (Henry et Coll., 1952).

Nous ne connaissons pas de recherches sur le pouvoir de rétention et d'excrétion des glandes mammaires, pour les diamidines. A. Henry et D. W. Grindley ont montré (1942) que la stilbamidine additionnée au lait pouvait y être détectée à de très grandes dilutions (*l. c.* pp. 108-109), un peu plus difficilement toutefois que pour d'autres liquides biologiques.

(1) Voir : Henry et Grindley (méthode fluorométrique) ; Fulton et Goodwin (méthode spectrophotométrique) ; Dubost (méthode au sulfite de glyoxal) ; Reid et Weaver (méthode des isotopes radioactifs), radioactivité de stilbamidine à C^{14}).

(*) Séance du 6 juillet 1955.

II

Pour notre part, nous avons essayé de définir, si possible par un test biologique, l'intervention ou le silence des glandes mammaires, dans l'élimination du toxique. Dans ce but, nous avons étudié la réaction de résistance ou de sensibilité, contre *Tr. gambiense*, des ratons allaités jusqu'au sevrage par des Rates (V. albinos) traitées au diméthanesulfonate du diamidinodiphénoxypentane. (D. A. D. P.).

Les expériences dont nous rapportons ici les résultats, poursuivies d'août 1953 à janvier 1954, furent donc essentiellement destinées à nous renseigner sur le comportement, contre l'infection expérimentale à *Tr. gambiense*, de vingt ratons, allaités par des mères qui, quelques jours après la parturition, donc, en pleine période d'allaitement, recevaient par voie musculaire, des doses répétées de diméthanesulfonate du diamidinodiphénoxypentane. Quatre de ces rates : nos 841, 858, 861, 862, répondent à ces conditions. Par contre, c'est *per os*, que la rate 869 a reçu les doses massives du même composé, dont il est inutile de rappeler les propriétés prophylactiques de longue durée, contre un certain nombre d'espèces de Trypanosomes pathogènes pour les animaux domestiques, ou pour l'homme, tel, dans ce dernier cas, *Tr. gambiense*.

Les ratons des rates nos 860 et 874, *indemnes* celles-ci, de tout traitement chimique (avant comme après la parturition), sont des rats témoins. Ainsi :

a) Les ratons de la rate 860 *témoignent* de l'évolution de l'infection à *Tr. gambiense*, chez un raton normal, issu d'une mère normale et nourri par elle.

b) Les ratons de la rate 874 *témoignent* de l'activité prophylactique, suite des traces de diméthanesulfonate du diamidinodiphénoxypentane, absorbées par eux.

Ci-dessous, les protocoles expérimentaux concernant les mères et les ratons :

1° *Rate 841*. — 8 août 1953, mise bas de six ratons. Le 20 août, injection à la mère (poids 155 g.) de *0 g. 005* de diméthanesulfonate par 100 g. de poids. Les ratons pèsent entre 15 et 15 g. 5. Le 26 août, la mère reçoit une *seconde* injection de 0 g. 005 du corps chimique préventif. Nous avons à plusieurs reprises et récemment encore, montré que la dose de 0 g. 005 de lomidine, pour 100 g. de rat, protège l'animal contre *Tr. gambiense* pendant 5 à 6 mois. Le 2 septembre, trois petits sont sevrés et isolés de la mère.

Le 11 septembre 1953, deux des ratons : nos 846 et 847 (de 40 et 42 g.), et un jeune rat témoin 971) sont inoculés avec *Tr. gambiense*. Le raton n° 848 de 40 g., n'est pas infecté ; il sert de témoin de survie normale.

Les résultats suivants sont observés :

Rat 971 adulte : sang + +, le 14 ; négatif, le 17 ; + le 18 ; + le 21 septembre. Mort + +, le 6 octobre 1953.

Raton 846 (40 g.) : sang + +, le 14 ; +, le 17 ; 0, le 18 ; + +. le 21 et le 26 ; rares, le 1er octobre ; 0, le 9 octobre 1953 ; vivant, le 6 novembre ; vivant, le 5 décembre 1953, mais paralysé (train postérieur) ; sang : 0 ; liquide céphalo-rachidien : + + ; sacrifié.

Le raton 847 est positif, les 14 septembre, 21 septembre ; 26, + + +. Il meurt + +, le 29 septembre.

Raton 848 : Vivant. Le 5 décembre 1953, il meurt accidentellement.

2° *Rate 858.* — Le 12 octobre 1953 met bas *sept* ratons, dont le total pèse 67 g. La mère pèse 170 g. Les 17, 19, 23, 26 octobre, la rate 858 reçoit par voie musculaire 0 g. 005, chaque fois, soit en tout 20 mg. de diméthanesulfonate du diamidinodiphénoxypentane, *pour 100 g. de poids.* Pendant ce temps, les ratons nourris par leur mère se sont bien développés.

Le 28 octobre 1953, les ratons pèsent au total 175 g. ; ils sont partiellement sevrés : du pain trempé de lait de vache leur est offert ; le 3 novembre 1953, ils sont totalement sevrés de lait maternel.

Nous partageons ces animaux en deux lots. Ceux d'un lot (quatre) sont inoculés de *Tr. gambiense*, le 4 novembre 1953 ; leur poids est compris entre 26 g. 5 et 30 g. Tous sont positifs, le 6 novembre 1953 ; trois de ces animaux présentent une évolution semblable de leur infection ; ils meurent + + +, les 12, 16 et 19 novembre 1953. Le quatrième succombe, le 26 seulement, à son infection, après une période de 14 jours (du 6 au 20 novembre 1953 de faible trypanémie ; il meurt, le 26, + + +.

3° *Rate 861.* — Le 27 octobre 1953, met bas *7 petits* : 2 d'entre eux sont sacrifiés ; les cinq autres pèsent ensemble 40 g. : la mère pèse 115 g. Celle-ci est injectée, par voie musculaire, les 3, 6, 9, 16 novembre 1953, de quatre injections de *0 g. 007* de diméthanesulfonate de diaminodiphénoxypentane pour 100 g. ; elle a donc reçu *0 g. 02* en totalité. Le 25 novembre 1953, le poids de la mère est de 135 g., celui des cinq petits également 135 g. Ces cinq ratons sont inoculés, ce jour, de 250 à 500.000 trypanosomes. Tous sont + en 24 heures après l'inoculation ; ils meurent + + +

respectivement en 6, 8, 9, 12 et 19 jours. Ce dernier survivant présente une importante splénomégalie (rate : 1 g. 90).

4° *Rate 862.* — Mise bas de *huit* petits le 4 novembre 1953. Ces petits pèsent ensemble 32 g. ; la mère pèse 142 g. Un des ratons meurt par accident. Le 9 novembre 1953, la mère pèse 150 g., les sept petits ratons : 53 g. en tout.

Les 6, 9, 16 novembre 1953, la rate reçoit par voie musculaire *o g. 005 o/o* de diméthanesulfonate du diamidinodiphénoxypentane ; le 20, elle reçoit 0 g 0075 o/o (elle pèse 140 g.), les sept petits : 105 g. La mère a donc reçu 0 g. 0225 de diméthanesulfonate de diamidino-diphénoxypentane par 100 g. de poids.

Le 23 novembre 1953, on sépare les ratons en deux lots de 4 et 3 animaux. Quatre d'entre eux sont *inoculés* (1 trypanosome sur 2 champs), deux autres servent de témoins ; le troisième est inoculé pour conservation de la souche. Ce dernier n'est pas compté dans le paragraphe ci-dessous.

Les quatre rats inoculés sont positifs le 25 ; à cette date, ils pèsent ensemble 80 g. ; deux meurent le 30 novembre, un autre le 1er décembre et le dernier, le 3 décembre 1953 c'est-à-dire que, en résumé, la survie fut de 7, 8 et 9 jours.

5° *Rate 869.* — Le 7 janvier 1953, cette rate met bas *six petits* qui, ensemble, pèsent 55 g. ; la mère pèse 115 g. Un des petits meurt par chute. Le 16 novembre 1953, il reste donc 5 petits ; à cette date, nous faisons *absorber* à la rate une dose totale de *o g. 03* (en solution à 2 o/o) de diméthane-sulfonate du diamidino-diphénoxypentane. On observe, après cette prise massive du produit : de la tachypnée, un cœur petit, irrégulier ; du prurit nasal est installé et dure plusieurs heures. Le 20 novembre 1953, cette rate pèse toujours 115 g., les cinq petits pèsent 60 g. Ce même jour, nous donnons à la rate, toujours *per os*, une dose totale de *o g. 02*, du vaccin chimique et 0,02, à nouveau, le 25 novembre, ce qui fait 0,07 en 9 jours. La rate a maigri, elle pèse 105 g. et le 2 décembre 1953 : 95 g. Les cinq petits pèsent ce jour 117 g ; quatre sont inoculés (250.000 T.) ; le cinquième est témoin.

Trois rats inoculés sont positifs le 3 décembre 1953, et le quatrième est positif le 5 décembre ; ces animaux meurent en 6, 19, 24 et 31 jours.

6° *Rate 860. Témoins normaux non traités.* — Cette femelle met bas sept petits le 24 octobre 1953 ; les ratons pèsent à la naissance 26 g. en tout ; le 4 novembre 1953, ils pèsent 70 g. ; la mère qui pesait 128 g. après parturition, pèse 150 g. le 4 novembre 1953.

Les ratons continuent à grossir et passent successivement ensemble, par : 75 g. (6 novembre 1953); 90 g. (9 novembre 1953), 119 g. (13 novembre 1953), 135 g. (16 novembre 1953).

Le 23 novembre 1953, quatre ratons pesant 25 g. chacun sont inoculés avec 125.000 T. Trois d'entre eux succombent le 30 novembre 1953 (+++), le quatrième, 24 heures plus tard. Survie 7 à 8 jours.

7° *Rate 874.* — Met bas le 19 novembre 1953, *huit petits*, qui le 2 décembre 1953, pèsent ensemble 94 g. Cette expérience va témoigner du fait que les tout jeunes ratons, auxquels on fait *absorber* de petites quantités de diméthanesulfonate du diamidinodiphénoxypentane, peuvent être vaccinés par ce procédé, contre l'inoculation de *Tr. gambiense.*

Nous choisissons cinq des ratons de cette mère non traitée ; ils absorbent les 2, 3, 4 décembre 1953, *per os*, 12 γ 5 de diméthane sulfonate du diamidinodiphénoxypentane, soit, en tout : 0 g. 000.037.5 de vaccin chimique.

A la date du 7 décembre 1953, les cinq ratons traités pèsent 65 g. (13 g. par raton), les trois non traités : 38 g. soit 12,6 g. par raton. Le poids de la mère est de 144 g.

Ce même jour, les cinq animaux traités absorbent encore 20 γ de diméthanesulfonate de diamidinodiphénoxypentane, ce qui porte à 57 γ 5, soit : 0 g. 000.057.5, la quantité de vaccin chimique absorbée (environ 4 γ par gramme de rat).

Le 9 décembre 1953, nous trouvons la mère morte; les petits sont âgés de 20 jours, les cinq traités pèsent 76 g. ; les trois non traités pèsent 46 g. Les cinq premiers reçoivent encore ce 9 décembre 1953 : 0 γ 000.030. Ce jour, tous les animaux sont nécessairement sevrés ; les cinq traités ont reçu chacun, en totalité : 0 g. 000.087.5 de diméthanesulfonate.

Le 14 décembre 1952, un rat vacciné succombe ; les *quatre* survivants pèsent ensemble : 84 g. Le poids total des trois témoins non traités : 62 g.

Ce même jour, 14 décembre 1953, les sept rats (vaccinés et non vaccinés) sont inoculés; par *voie péritonéale* pour les vaccinés ; *sous la peau* pour les non-vaccinés.

L'examen du sang effectué le 16 décembre 1953 montre : 1 rat vacciné = +, les trois autres sont négatifs ; l'examen des trois témoins non vaccinés est négatif. Le 18 décembre 1953, les quatre vaccinés sont tous négatifs ; deux des rats non vaccinés sont seuls positifs. Le 23 décembre 1953, tous les vaccinés : négatifs ; tous les non-vaccinés sont positifs ; ils meurent respectivement les 6, 12, et 14 janvier 1954. Le 21 janvier 1954, les quatre vaccinés pèsent ensemble 325 g. soit 81 g. par rat et sont en parfait état.

III

Résumés et conclusions

1° De jeunes Rates, en excellentes conditions de stabulation au laboratoire, ont reçu par voie musculaire, la première quelques jours après parturition, puis à plusieurs reprises pendant la période d'allaitement de leurs ratons, des doses importantes de diméthanesulfonate du diamidinodiphénoxypentane. La dose totale *injectée* aux mères, et pour 100 g. varie de 10 mg. (rate 841) à 20 mg. (rates 858 et 861) et 22 mg. 50 (rate 862). Rappelons encore que pour le rat de 100 g. la dose de 5 mg. o/o provoque un état réfractaire de cinq à six mois contre *Tr. gambiense*.

2° Seize ratons issus des mères ci-dessus et allaitées par elles sont inoculés de *Tr. gambiense* à l'âge de 34 jours (ratons de 841), vingt-trois jours (ratons de 858), vingt-neuf jours (ratons de 871), dix-neuf jours (ratons de 862). Aucun de ces animaux n'a résisté à l'infection. Ils ont succombé en trypanémie.

Le même résultat est observé chez des ratons allaités par une mère (rate 869) qui, au cours de l'allaitement a reçu, *per os*, la molécule chimique prophylactique, à la dose totale de 7 cg. L'allaitement des ratons, dans les conditions exposées, ne leur confère donc pas d'immunité contre *Tr. gambiense*.

3° L'évolution de la maladie expérimentale chez nos ratons s'est accomplie entre sept et vingt-deux jours. Notons le cas exceptionnel du raton 846, né de la mère 841, dont la maladie dura quatre-vingt-cinq jours et se termina en paraplégie. Pour les ratons de la mère (rate 869) vaccinée *per os*, la maladie fut un peu ralentie ; elle s'accomplit, en effet, entre sept et trente et un jours.

4° Allaités par une mère *normale* (rate 874), de jeunes ratons auxquels nous fîmes absorber, en plusieurs fois, une dose, au total, inférieure à 0 g. 000 1 de diméthanesulfonate du diamidinodiphénoxypentane, ont été protégés contre une infection massive de *Tr. gambiense*.

5° En bref, chez la Rate en lactation, les glandes mammaires ne paraissent pas devoir être comptées parmi les organes d'évacuation, au moins sous une forme utile pour le nourrisson, de la molécule chimique injectée, aux doses indiquées.

Bibliographie

Hawking (F.) et Smiles (J.). — *Annals of Trop. Med. and Parasitol.*, 1941, **35**, 45.

Henry (A. J.) et Grindley (D. N.). — *Ann. of Trop. Med. and Parasitol.*, 1942, **36**, 102.

Wien (R.). — *Transac. of the R. S. of Trop. Med. and Hygiene*, 1946, 39, 455.
Fesquet (G.). — *Médecine Tropicale*, 1948, 8, 348.
Henry (A. J.). — *Brit. J. of Pharmacol. and Chemoth.*, 1948, 3, 163.
Hamad Sati (M.). — *Ann. of Trop. Med. and Parasitol.*, 1949, 43, 4.
Reid (C.) et Weaver (J. C.). — *Cancer Research*, 1951, 2, 1, 188.
Henry (A. J.), Mansoun (R.), Watson (A. G.) et Zati (A. H.). — *Nature*, 1952, 835.
Pille (G.) — *Médecine Tropicale*, 1953, 13, 859.
Dubost et Mlle Rayroux (Voir G. Fesquet).
Launoy (L.). — *Médecine Tropicale*, 1953, 13, 870.

Discussion.

H. Jonchère. — Par ses découvertes de l'action prophylactique expérimentale du diamidinodiphénoxypentane contre les trypanosomes, M. le professeur Launoy a mis entre les mains des épidémiologistes une arme particulièrement efficace contre la trypanosomiase humaine.

La « lomidinisation » des sujets résidant dans les zones d'endémo-épidémie a maintenant fait ses preuves. Chaque jour, épidémiologistes et hygiénistes apprennent à mieux se servir de cette arme. Les travaux que vient de nous exposer M. le professeur Launoy leur permettront sans doute de vérifier pour l'espèce humaine que la « Lomidine », injectée à de récentes accouchées n'est pas excrétée par le lait en quantité suffisante, pour protéger les jeunes enfants au sein et qu'il y a lieu, pour rendre ceux-ci réfractaires à une contamination, de les soumettre aussi précocement que possible à l'injection chimio-prophylactique s'il n'y a pas, par ailleurs, de contre-indication à cette injection.

RHABDOMYOME ET FIBRO-ÉLASTOSE DU CŒUR CHEZ UNE FILLETTE NOIRE DU GABON

Par G. MORETTI, A. GEYER et Ph. CHARLES (*)

Le rhabdomyome du cœur, qui a son origine dans le muscle strié, est une malformation congénitale souvent associée à d'autres dysembryoplasies, comme la sclérose tubéreuse cérébrale, des tumeurs kystiques des reins, du pancréas ou encore, plus rarement, un angiolipome du foie ou un adénome sébacé de la peau.

(*) Séance du 6 juillet 1955.

Cette dysembryoplasie est rare, plus encore chez le Noir que chez le Blanc. Mahaim, en 1945, dans une étude très complète en a recensé 60 cas. Depuis, trois autres cas ont été rapportés. Mais, jusqu'ici, Hueper avait seul décrit l'affection chez un Noir.

De plus, l'association à une fibro-élastose n'a jamais été signalée.

Observation. — Une enfant noire de douze ans est conduite à l'infirmerie de Bitam (Gabon) dans un état précaire. Depuis un temps impossible à préciser, il existe une température variant de 37° à 39°. L'examen clinique montre un amaigrissement important, contrastant avec le volume abdominal. Il existe une ascite importante, que l'on devra par la suite ponctionner tous les dix jours. Le foie atteint presque l'ombilic, est lisse, assez dur, légèrement sensible. La rate est palpable, après ponction de l'ascite, débordant le rebord costal de deux travers de doigt. Elle est indolore. On note un œdème mou de la moitié inférieure du corps.

Une diarrhée importante est constatée. L'examen du cœur est normal. La tension artérielle est de 12/7. L'examen pulmonaire est négatif. Les quelques moyens de laboratoire à notre disposition nous permettent de déceler dans les selles la présence d'œufs d'ankylostomes, d'ascaris, de trichocéphales et de kystes d'*E. dysenteriæ*. On trouve quelques schizontes de *Plasmodium falciparum* dans le sang.

Evolution.

Un traitement anti-palustre stabilise la température aux environs de 38°. L'émétine semble arrêter la diarrhée. On fait ensuite un traitement diététique (régime lacté pur) accompagné d'extraits de foie et de méthionamine. Il semble que le foie diminue un peu de volume. Le déparasitage intestinal est alors entrepris. Mais 15 jours après, la diarrhée reprend malgré l'émétine. Le sulfate de guanadine et la chloromycétine n'ont aucun effet. Un collapsus brutal est surmonté à grand-peine. On tente ensuite, sans succès, un traitement par disulone-P. S. A. associés.

La petite malade meurt en notre absence.

Les circonstances ne nous ont permis que de faire un examen nécroscopique rapide, et de prélever un fragment de foie, un fragment de rate et, en outre, la région de la pointe du cœur dont la teinte plus foncée attirait l'attention.

En résumé. — Une enfant de douze ans présentant un tableau de cirrhose hypertrophique avec ascite, grosse rate, œdèmes, amaigrissement important, température, chez laquelle on relève des parasitoses multiples, meurt après 15 jours de traitement.

Examen anatomo-pathologique.

Myocarde. — Macroscopiquement, les surfaces de section du fragment cardiaque se présentent sous un aspect spongieux, marbré, par suite d'une alternance de trabécules charnues et de cavités sanguines irrégulières, remplies de sang coagulé, dont l'intrication forme un véritable réseau labyrinthique.

Cet aspect se précise à l'examen microscopique. Au faible grossissement, et au premier abord, on a l'impression de se trouver en présence d'un angiome caverneux.

La paroi proprement dite du cœur est constituée par l'épicarde qui, seul, forme une couche continue périphérique. Il est épaissi, fibreux, riche en capillaires, parsemé de traînées de cellules lymphoplasmocytaires. A sa surface existe un revêtement discontinu de cellules mésothéliales réactionnelles, hypertrophiées et, par places, pluristratifiées. A sa face profonde viennent s'insérer les trabécules tissulaires qui modèlent et moulent des cavités sanguines diverticulaires.

Ces travées sont de nature musculaire, à fibres groupées en faisceaux ou orientées au hasard, coupées sous des incidences variables. Le trichrome de Masson met bien en évidence leur structure et dénote, en dehors d'un certain polymorphisme, une différenciation incomplète des cellules musculaires dont on remarque des stades évolutifs divers depuis l'aspect de myoblaste plus ou moins embryonnaire jusqu'à la fibre voisine du type adulte. En quelques points, on trouve en effet des éléments peu évolués qui ne sont pas sans analogie avec le tissu nodal. Volumineux, de contours arrondis, ovalaires, vaguement polygonaux, ils ont un cytoplasme tantôt clair, tantôt granuleux, le plus souvent parcouru de fines myofibrilles entortillées en anse, agglutinées en « coup de pinceau » ou à dispositif plexiforme, passant fréquemment d'une aire à l'autre. Ailleurs, les éléments musculaires sont plus longs que larges ; d'autres sont fusiformes. Dans ces cas, les myofibrilles sont plus nettes, à direction longitudinale. Cependant, ce sont des fibres franchement allongées, rubanées, qui prédominent dans l'ensemble, en général agencées en faisceaux rectilignes ou incurvés, et riches en myofibrilles très chromophiles, mais homogènes, sans disques. Exceptionnellement s'ébauche une striation transversale partielle. En coupe transversale ces fibres apparaissent globuleuses ; les myofibrilles se rangent en une couche corticale plus ou moins importante autour de l'axoplasme ou bien se répartissent en colonnettes sur toute la surface de section.

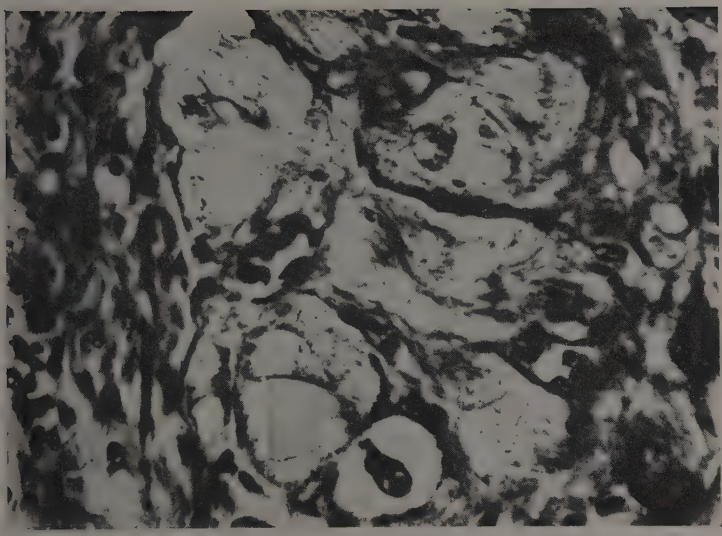


Fig. 1. — Nid de cellules musculaires peu différenciées, évoquant la structure nodale.

Les noyaux cellulaires sont toujours axiaux, gros, irréguliers, boursouflés, parfois vermiformes.

Toutes ces fibres musculaires sont incluses dans une trame collagène lâche qui se condense et se renforce à la base des travées pour cimenter leur insertion sur l'épicarde. Elle se raccorde aussi à une couche fibreuse épaisse, endocardique, à revêtement endothéliforme, qui sépare les digitations musculaires des cavités sanguines.

L'imprégnation à l'orcéine révèle dans ce tissu conjonctif un réseau élastique d'une richesse remarquable. Dans l'épicarde, les fibres élastiques forment un feutrage serré et tracent sa limite profonde par un tassement en trousseau dense ou par une sorte de limitante élastique. La couche endocardique renferme également de nombreuses fibres élastiques, aspect structural identique à la fibro-élastose de l'endocarde. Des fibrilles plus grêles se superposent à la trame collagène interstitielle en une résille délicate, plus accusée autour des cellules musculaires les moins différenciées.

En définitive, on a affaire à un rhabdomyome dont les fibres présentent, selon leur degré d'évolution, une structure plus ou moins embryonnaire ou, à l'opposé, plus ou moins voisine du type adulte, mais sans jamais aboutir à une différenciation parfaite. Une charpente fibro-élastique d'une grande richesse renforce cette musculature dysgénétique et réalise par ailleurs des aspects structuraux tout à fait analogues à la fibro-élastose de l'endocarde. Il n'y a pas d'indice de malignité.

Foie. — Processus de cirrhose d'intensité inégale suivant les territoires : trame annulaire tantôt à mailles épaisses et serrées, isolant de petits nodules parenchymateux, tantôt à mailles plus lâches et à bandes fibreuses plus étroites irradiées à partir des espaces portes qui sont élargis et scléreux, avec ectasie des branches de la veine porte. Une réticulose fibrillaire s'amorce à la périphérie des néo-lobules. Cette sclérose s'accompagne d'une infiltration inflammatoire inconstante faite d'un semis de lympho-plasmocytes et de polynucléaires.

Dans le parenchyme, il faut noter une stase sanguine, marquée, dans les sinus capillaires, avec dissociation des travées de Remak. Il n'y a pas de stéatose. La néoformation des canaux biliaires est modérée. Les cellules de Kupfer sont légèrement réactionnelles, mais sans aucune surcharge en pigment malarique. Ce dernier ne se rencontre que de façon discrète et rare, métabolisé par des histiocytes dans quelques espaces portes.

Rate. — Les corpuscules de Malpighi tendent vers l'effacement. On remarque surtout une accentuation fibreuse de la trame réticulée avec congestion des sinus veineux et la présence de dépôts assez abondants de pigment malarique.

Commentaires

Il est certain que notre petite malade présentait une cirrhose hypertrophique du foie avec sclérose annulaire, ascite et œdèmes, comme il en existe tant dans les régions tropicales pauvres. En discuter l'origine n'est pas le but de notre propos. Nous indiquerons simplement, et nous l'avons nous-même signalé depuis plusieurs années, que la nature diététique en est généralement reconnue, sauf pour quelques rares auteurs qui incriminent plus volontiers le paludisme.

Dans notre cas, il est seulement important de montrer que notre malade est morte de cette cirrhose et qu'en aucune façon, elle n'a présenté de troubles cardiaques. La découverte du rhabdomyome cardiaque a constitué une surprise d'examen histologique.

Cette dysembryoplasie myocardique, pour les 63 cas décrits depuis le cas princeps de Von Recklinghausen, n'a aucune influence néfaste sur les fonctions cardiaques. Tout au plus peut-on citer l'observation de Wegman et Egbert où un bébé de 10 mois fut atteint de tachyarythmie par flutter. Dans la règle, le rhabdomyome est totalement séparé du tissu nodal. Lorsqu'il y est inclus, une cloison conjonctive l'isole. Ce mutisme est partiellement responsable de la rareté des observations. Notre malade ne présentait ni idiotie, ni épilepsie et la vérification du cerveau n'a pas été faite. Elle eût cependant été utile car Steinbiss a montré la fréquence de l'association du rhabdomyome cardiaque et de la sclérose tubéreuse du cerveau. En 10 ans, en pratiquant les autopsies systématiques d'un asile, il a pu réunir 7 cas de cette association.

Il existe une forme à noyaux multiples, une autre forme, plus rare, localisée à la pointe (11 cas) et, enfin, une forme diffuse, plus rare encore (6 cas).

Dans notre cas, le rhabdomyome occupe la pointe du cœur où on ne reconnaît aucun tissu myocardique normal.

Il ne nous a pas été possible, étant données les conditions du prélèvement, de préciser les rapports de cette tumeur et du tissu nodal.

En fait, notre observation revêt un intérêt majeur par l'association au rhabdomyome d'une fibro-élastose, localisée à la pointe du cœur, et impliquant, comme le rhabdomyome lui-même, la totalité de la paroi cardiaque, de l'épicarde à l'endocarde.

Les publications de Rhomer et coll. (1950), de Schweisguth et Nouaille (1952), de Clément et coll. (1952), de Viattel et coll. (1953), de Thiriot (1953), de Metianu et coll. (1954), etc., ont largement contribué à faire connaître en France la fibro-élastose

endocardique du nourrisson. Cette affection est caractérisée cliniquement par une défaillance cardiaque brutale, avec très gros cœur ; anatomiquement par une fibro-élastose sous-endocardique avec fibrose myocardique. Son origine reste très discutée ; certains en défendent l'origine inflammatoire ; d'autres veulent en faire l'expression locale d'une maladie du collagène ; d'autres l'attribuent à des perturbations hémo-dynamiques et quelques-uns enfin incriminent une malformation.

De fait, des malformations congénitales cardiaques associées ont été décrites 14 fois sur 52. Weinberg et Himelfard ont observé 2 cas chez un frère et une sœur décédés à 3 mois et demi et 4 mois et demi, la sœur ayant en outre une sténose de l'isthme aortique.

Le cas de Glynn et Reinhold, montrant la présence de fibres de Purkinje au sein du tissu fibro-élastique, est certainement dû à une dysembryoplasie précoce et établit une transition avec notre cas.

Notre observation apporte en effet un argument important à cette conception. L'intrication étroite de la fibro-élastose au rhabdomyome, dysplasie embryonnaire, dans toute l'épaisseur de la paroi cardiaque implique sûrement une dysgénèse globale très précoce du tube cardiaque primitif. La cause de cette dysembryoplasie complexe reste aussi obscure que celle de toutes les malformations congénitales.

Conclusions

L'autopsie d'une fillette noire décédée d'une cirrhose avec ascite, sans troubles cardiaques apparents, révèle l'existence d'un rhabdomyome et d'une élastose de la pointe du cœur. Il s'agit d'une dysembryoplasie complexe, restée cliniquement muette.

Chaire de Clinique et de Médecine Tropicale de Bordeaux
(Professeur H. Bonnin).

Bibliographie

Rhabdomyome du cœur :

On consultera avec fruit l'ouvrage de I. Mahaim : « Les tumeurs et les polypes du cœur », 1945, Masson (Paris) et Roth (Lausanne), éditeurs. Chap. XIV, p. 239-245. Bibliographie complète.

Depuis 1945 :

Cech (A.). — *Casop. lek.*, 1948, 87, 884-887.
Crowell (W. H.) et Rice (E. C.). — *Clin. Proc. Child. Hosp.*, 1950, 6, 292-296.
Valach (V.). — *Casop. lek. csek.*, 1950, 89, 1179-1183.

Fibro-élastose endocardique.

Clément (R.), Gerbeaux (J.) et Couvreur (J.). — *Presse médicale*, 1952, **60**, 82, 1767.
Glynn (L. E.) and Reinhold (J. D. L.). — *Arch. Dis. Childhood*, 1950, **25**, 170-174.
Metianu (C.), Guillemot (R.), Durand (M.) et Bardin (P.). — *Semaine des Hôp. Paris*, 1954, **30**, 434-438.
Rohmer (P.), Sacrez (R.) et Fruhling (L.). — *Arch. Fr. de Péd.*, 1950, **7**, 645-651.
Schweisguth (O.) et Nouaille (Y.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1952, **28**, 2154.
Thiriot (M. A.). — *Thèse Paris*, 1953.
Viattel (M.), Jeune (M.) et Rouchon (A.). — *Pédiatrie*, 1953, **8**, 1.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ADÉNOCANCER AVEC CIRRHOSE

Par M. GANZIN et R. DUPOUX (*)

L'adénocancer avec cirrhose est une affection hépatique très fréquemment rencontrée dans la race noire. Elle représente la presque totalité des tumeurs malignes du foie que nous avons eu l'occasion d'étudier. Cliniquement il s'agit presque toujours d'un malade dont l'état général est très altéré. Le foie dur et marronné déborde le rebord costal. La palpation n'est douloureuse que tardivement et inconstamment ; l'ictère et l'ascite font généralement défaut ou n'apparaissent qu'à un stade très avancé de la maladie chez un sujet cachectique et grabataire.

Nous avons eu l'occasion de pratiquer des examens histologiques sur fragments hépatiques prélevés par ponction biopsique en même temps que nous avons effectué l'étude des protéines sériques par électrophorèse sur papier. L'appareil est du type Durrum utilisant un tampon véronal-véronal sodique de pH 8,6, une différence de potentiel appliquée aux bornes de 320-350 volts pour une durée de 6 heures, une intensité de 3 mA et une force ionique égale à 0,10. Les bandes de papier Whatmann n° 2 de 32 × 6 cm. sont colorées au noir de naphtalène 12 B 200 et lavées à l'eau acétique. Les fractions colorées sont découpées en bandes éluées et colorées photométriquement.

(*) Séance du 6 juillet 1955.

Résultats

Les lésions histologiques observées dans les fragments biopsiés sont identiques à celles qui ont été décrites maintes fois. Nous les rappelons brièvement :

De vastes bandes de sclérose entourent et même souvent disloquent des lobules hépatiques. Les noyaux ainsi constitués sont formés de travées de cellules épithéliales parfois normales, le plus souvent irrégulières, de taille augmentée, souvent franchement monstrueuses. La fréquence des mitoses typiques ou atypiques est très variable. La stéatose toujours modérée manque rarement. Des néo-canalicules biliaires apparaissent fréquemment dans les travées scléreuses ; enfin, on observe souvent une nécrose aseptique des noyaux épithéliomateux. Il s'agit donc d'une cirrhose vraie évoluant en même temps qu'un épithélioma du parenchyme hépatique sans qu'il soit possible de déterminer la prééminence de l'un de ces processus sur l'autre.

Parmi les 31 examens pratiqués nous avons choisi 6 exemples pour lesquels nous donnons des résultats détaillés. Les autres cas ne présentent que des différences minimes et se situent à l'intérieur des valeurs extrêmes que nous décrivons.

	Protéines en g. o/oo	Albumines o/o en g. de protéines	Globulines o/o en g. de protéines					A/G
			α_1	α_2	β_1	β_2	γ	
69/S	70,7	27,38	8,77	13,6	15,03	13,06	22,19	0,37
17/S	75,8	33,28	6,37	12,28	9,33	7,46	31,26	0,49
594/S	71,6	39,09	5,81	9,04	9,69	7,26	29,07	0,64
593/S	84,1	40,62	4,65	9,16	11,84	7,33	26,37	0,68
78/S	80,10	33,10	7,87	11,21	11,88	9,47	26,43	0,49
606/S	72,10	30,03	7,42	14,13	8,65	14,13	25,62	0,42

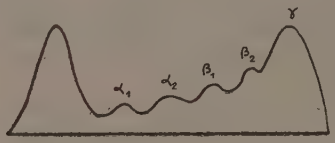
Les résultats ci-dessus montrent :

— Une protéinémie subnormale (moyenne 75 g. o/oo chez l'Africain du Moyen-Congo).

— Des albumines considérablement diminuées.
— Des α-globulines augmentées.
— Des β-globulines subnormales ou augmentées.
— Des γ-globulines augmentées.
— Un rapport A/G effondré et oscillant entre 0,37 et 0,68.

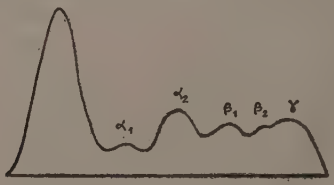
L'effondrement des albumines, l'augmentation des fractions globuliniques se manifestant particulièrement au niveau des γ induiraient à penser qu'il s'agit d'une cirrhose banale.

Or, la cirrhose se caractérise par :
— une protéinémie toujours abaissée,
— un effondrement des albumines,
— un diagramme dont les fractions globuliniques, augmentées en valeur relative, donnent un aspect en escalier, croissant des α_1 vers les γ-globulines.



CIRRHOSE DU FOIE
Fig. 1.

Protéines en g. o/oo	Albumines o/o en g. de protéines	Globulines o/o en g. de protéines					A/G
		α_1	α_2	β_1	β_2	γ	
62,3	28,84	6,97	9,35	8,08	7,13	39,62	0,40



RHABDOMYO - SARCOME
Fig. 2.

Bien au contraire, dans l'adénocancer avec cirrhose, la protéinémie est normale ou subnormale, les globulines sont augmentées en valeur absolue et, surtout, le clocher important des α_2 détruit l'aspect en escalier du diagramme de la cirrhose.

Au cours des états malins, la protéinémie augmente, les albumines subissent une légère chute dont les α_2-globulines sont les seules bénéficiaires. Il s'ensuit un diagramme globulinique nivelé d'où émerge seulement le clocher des α_2.

Protéines en g. o/oo	Albumines o/o en g. de protéines	Globulines o/o en g. de protéines					A/G
		α_1	α_2	β_1	β_2	γ	
75,6	51,35	7,07	14,15	11,44	4,82	11,14	1,06

Le diagramme de l'adénocancer avec cirrhose semble résulter de l'intrication du diagramme de la cirrhose banale avec celui observé dans les tumeurs malignes. En effet, cette combinaison se manifeste par un nivellement des α_2-β_1, globulines qui détruit l'allure caractéristique du diagramme de la cirrhose.

L'existence d'un clocher important de γ-globulines, quelquefois même égal à celui des albumines, va à l'encontre de l'hypothèse d'une affection néoplasique isolée.

Enfin, le taux subnormal de la protéinémie constitue un argument de poids en faveur de l'adénocancer avec cirrhose.

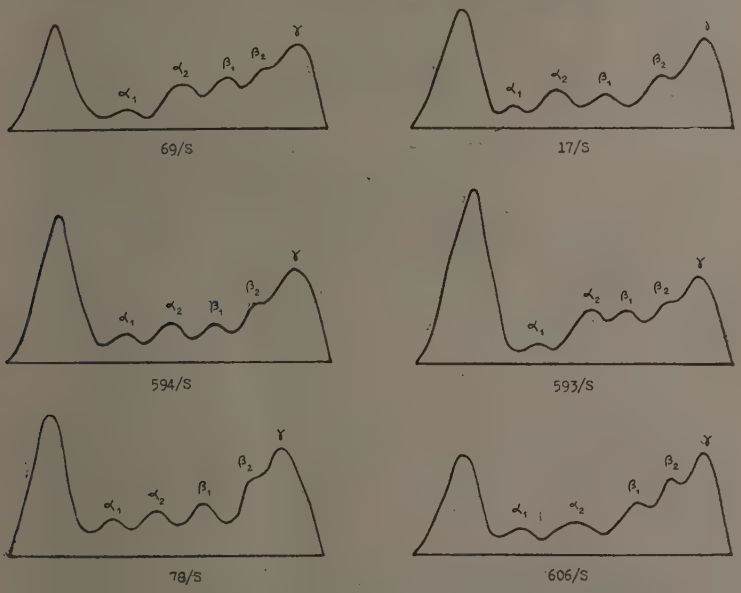


Fig. 3. — Diagrammes d'électrophorèse.
Adénocancer avec cirrhose.

Conclusion

Les résultats obtenus au cours de nos investigations biochimiques confirmés par examens histologiques sont suffisamment constants pour nous permettre de définir un type biochimique caractéristique d'adénocancer avec cirrhose :

— Protéinémie subnormale.

— Diagramme d'aspect caractéristique.

— Clochers sensiblement égaux des albumines diminuées et des γ-globulines augmentées.

— Courbe des α-β-globulines tendant à s'aplanir.

Résumé

La dysprotéinémie observée au cours de l'adénocancer avec cirrhose est étudiée par la méthode microélectrophorétique sur papier.

Il est défini un type biochimique caractéristique résultant de l'intrication des modifications protéiques dues aux processus cirrhotiques, compensées par celles relatives aux états malins (*).

Institut Pasteur, Brazzaville.

MÉMOIRES

SUR UNE VARIÉTÉ DU LYSOTYPE C DE *SALMONELLA TYPHI* RENCONTRÉE EN AFRIQUE ÉQUATORIALE ET A MADAGASCAR

Par Pierre NICOLLE, Eugeen van OYE, Clarice G. CROCKER et Jacqueline BRAULT (**)

La lysotypie.

On sait en quoi consiste la lysotypie (ou phage typing des auteurs de langue anglaise) : au moyen d'une série de bactériophages appropriés, on peut quelquefois diviser une espèce bactérienne en

(*) Nous remercions vivement MM. les docteurs Bascoulergue, Laluque, Ouzilleau et Plumauzille qui ont opéré les prélèvements et nous ont ainsi fourni le matériel de ce travail.

(**) Séance du 6 juillet 1955.

plusieurs groupes, appelés types bactériophagiques ou lysotypes (*).

La technique en est très simple : des plaques de gélose nutritive sont ensemencées sur toute leur surface avec quelques gouttes d'une culture de 24 heures des souches à étudier, en bouillon. Aussitôt après l'ensemencement, on dépose, en des places dûment repérées du milieu solide, des gouttes des différents bactériophages, suivant les cas dilués ou non dilués. Après une incubation de 4 à 24 heures, à la température optimale, on examine les plaques de gélose. Les « images de réactions lytiques » qui sont apparues dans la couche bactérienne continue sont notées. Toutes les cultures qui ont donné la même image de réactions lytiques sont classées (au moins provisoirement en attendant d'autres épreuves) dans un même lysotype.

Si l'on opère avec des échantillons bactériens d'origine variée, il arrive fréquemment que l'on observe plusieurs images de réactions lytiques nettement différentes, donc plusieurs lysotypes.

La lysotypie du bacille typhique.

Pour la lysotypie du bacille typhique (*Salmonella typhi*), on emploie dans de nombreux pays la méthode standardisée de Craigie et Felix, 1947 (2). Cette méthode est particulière en ce sens que les réactifs utilisés ne sont pas des bactériophages différents, mais des « préparations » différentes d'un seul et même bactériophage, le phage Vi II de Craigie. Ce phage, comme son nom l'indique, n'agit que sur les cultures qui élaborent l'antigène Vi. Les diverses préparations ont été obtenues en adaptant le phage Vi II à différentes cultures de *Salm. typhi*. En s'adaptant à une culture Vi positive de *Salm. typhi*, le phage Vi II a acquis un pouvoir lytique considérable pour cette culture, ainsi que pour les cultures du même type. En même temps, il a perdu presque toute sa puissance à l'égard des autres types. Chaque préparation adaptée, employée à la dilution critique, c'est-à-dire à la plus grande dilution qui donne sur gélose la lyse confluente avec la culture à laquelle elle a été adaptée, est donc spécifique en quelque sorte d'un lysotype.

On compte à ce jour 35 préparations adaptées, correspondant par conséquent à 35 lysotypes. Ces lysotypes sont les suivants : A, B_1, B_2, B_3, C, D_1, D_2, D_4, D_5, D_6, E_1, E_2, F_1, F_2, G, H, J, K, L_1, L_2, M, N, O, T, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 et 35.

A ces lysotypes officiellement reconnus par le Comité Interna-

(*) On trouvera dans l'article : « Aspects théoriques et pratiques de la lysotypie des bacilles typhiques et paratyphiques B » par Pierre Nicolle, Yves Hamon et Ewald Edlinger, une documentation importante sur la question (22).

tional de la Lysotypie des Bacilles Entériques, il faut ajouter plusieurs lysotypes non officiels, actuellement à l'étude : le lysotype C_2 (Desranleau, 1950) (5), analogue vraisemblablement au lysotype 33, les lysotypes E_3 et E_4 Desranleau, 1947) (4), les lysotypes E_5 et E_7 (Scholtens, 1955) (31), les lysotypes E_6 et 2030.54 (= C_4) (Wilson et Edwards), le lysotype 55.740 (Nicolle et Brault), etc.

Phage homologue (ou spécifique du lysotype) et phages hétérologues.

Dans certains cas, seule la préparation spécifique donne la lyse confluente avec les cultures du type homologue ; par exemple, seule la préparation G (pour abréger nous disons : le phage G donne la lyse confluente avec les cultures du type G.

Dans d'autres cas, en dehors du phage spécifique du type, un autre phage, ou plusieurs autres phages, produisent la lyse confluente ou la lyse presque confluente. Le diagnostic du type se fait alors, en premier lieu, d'après la réaction avec le phage spécifique, et en second lieu, d'après les réactions avec les phages non spécifiques. C'est ainsi que le type A est sensible, non seulement au phage A, mais également à toutes les préparations adaptées dérivées du phage Vi II de Craigie, c'est-à-dire aux 33 phages de la lysotypie de *Salm. typhi* par la méthode de Craigie et Felix.

Le type D_1 est sensible au phage D_1, qui est son phage spécifique. Il est également sensible aux autres phages de la série D (les préparations adaptées D_2, D_4, D_5 et D_6).

Le type E_1 est sensible à tous les phages E : les phages E_1 et E_2 (officiels) et les phages E_3, E_4, E_5, E_6 et E_7 non encore officiels). Il est en outre lysé par le phage 31 qui est vraisemblablement aussi un phage de la série E (= E_8) (Scholtens, 1955) (31).

Le type 29 est caractérisé par la lyse confluente avec le phage 29, phage homologue, et les phages D_6, F_2, 30 et 33 (phages hétérologues officiels) et le phage C_2 (phage hétérologue non officiel, analogue sans doute au phage 33).

Ces exemples nous montrent clairement que le diagnostic d'un type se fait souvent, à la fois d'après la réaction produite par la phage spécifique de ce type, ou phage homologue, et d'après les réactions produites par un ou plusieurs phages hétérologues.

Les variétés de lysotypes.

Il arrive quelquefois cependant que des souches, montrant la même réaction spécifique avec le phage homologue, donnent deux ou plusieurs images de réactions différentes avec les phages hétérologues.

C'est ainsi que Desranleau (3), et l'un de nous, avec Hamon et Edlinger, 1953 (22), ont signalé que le type N présentait deux variétés : la variété N Richmond (Desranleau) ou variété normale (Nicolle et col.), et la variété N Chattam ou variété $N + D_1$. La première de ces variétés subit la lyse confluente avec le phage N (phage spécifique du type) et des lyses confluentes ou presque confluentes avec le phage E_4 (phage non officiel de Desranleau). La seconde variété présente les mêmes réactions, mais elle se montre sensible en outre aux phages de la série D : D_1, D_2, D_4, D_5 et plus discrètement D_6.

Le Comité International de la Lysotypie des Bacilles Entériques étudie d'autre part diverses variétés de lysotypes de *Salm. typhi* qui lui ont été proposées par certains de ses membres : les variétés $A\varphi$ et $A\psi$ du type A (Desranleau, 1947) (4), qui se distinguent du type A normal sensible aux phages Vi I, III, IV, V et VI non adaptés, par la résistance aux phages Vi I et V pour la variété $A\varphi$ et aux phages Vi III et VI pour la variété $A\psi$; la variété E_1 (*b*) (Brandis, 1955) (1) qui, au contraire de ce que l'on observe pour la variété commune E_1 (*a*), n'est pas lysée par le phage Vi VII (= 1 Ar); enfin, les sous-types du type A déterminés par la lysotypie auxiliaire (Nicolle, Pavlatou et Diverneau, 1953) (26, 27), (Nicolle et Diverneau, 1955) (15), au moyen d'un jeu de phages non Vi et non adaptés.

Intérêt de la lysotypie.

L'intérêt de la lysotypie du bacille typhique est à la fois pratique et théorique.

Il est pratique : parce que cette méthode permet de confirmer ou d'infirmer la notion d'une filiation entre des cas de fièvre typhoïde qui surviennent dans une même localité ou dans des localités voisines.

Avec les renseignements qu'elle fournit, on peut déceler l'existence de plusieurs foyers de contagion dans une région et prendre, en toute connaissance de cause, les mesures efficaces pour les éteindre les uns et les autres, seule condition de succès dans les entreprises d'éradication de la fièvre typhoïde.

Son intérêt est aussi théorique, parce que la lysotypie constitue une méthode très précieuse dans une infinité de recherches concernant soit le bacille typhique, soit le bactériophage, soit la réaction qui s'établit entre le bacille et le bactériophage.

La distribution des lysotypes du bacille typhique dans le monde est également d'un très grand intérêt pour l'épidémiologie générale de la fièvre typhoïde (Nicolle et Le Minor, 1955) (24).

Grâce aux données récemment acquises, on sait maintenant que,

si la fièvre typhoïde est cliniquement assez homogène dans toutes les parties du globe, avec simplement des variations de gravité, elle est due à des bacilles qui sont souvent nettement différents par leurs caractères lysotypiques et quelquefois aussi par leurs caractères biochimiques.

Certains lysotypes sont ubiquitaires : A, B_1, B_2, B_3, C, D_1, E_1 F_1, N, O, T et 28, ainsi que le groupe I + IV constitué par des cultures insensibles aux préparations adaptées dérivées du phage Vi II de Craigie, mais sensibles aux phages Vi I ou IV.

D'autres ne se rencontrent que dans certaines régions : le type G, absent ou très rare en Europe et en Amérique du Nord, est fréquent dans les pays plus ou moins proches du pourtour de l'Océan Indien (32). Le type M, également très rare ou absent en Europe et en Amérique du Nord, est l'un des plus communs en Extrême-Orient (Indochine : Nicolle *et al.*, 1953 (16); Indonésie : Erber, 1953, *in* Felix (30); Japon : Nicolle et Akiba, 1954, documents inédits, Brandis, 1955, *in* Felix (6 *bis*)); on le trouve encore au Chili (Felix, communication personnelle, 1955) et au Pérou, où le trafic maritime à travers le Pacifique et les immigrations chinoise et japonaise l'ont peut-être implanté (Nicolle et Gardin Tuesta, documents inédits, 1955). Les types D_6, L_1 et L_2 n'ont été trouvés en Europe qu'exceptionnellement. Ils ne sont pas rares en Afrique du Nord et en Afrique Noire Française (25).

Des particularités analogues dans la distribution géographique ont été constatées pour certains sous-types ou certaines variétés de lysotypes de *Salm. typhi*.

C'est ainsi que le sous-type Maracaïbo du lysotype A, déterminé par notre technique de lysotypie auxiliaire (Nicolle, Pavlatou et Diverneau, 1953 (27)) est fréquent dans la région de la mer des Caraïbes (côte nord du Venezuela, Martinique, Guyane). On le retrouve, quoique beaucoup plus rarement, de l'autre côté de l'Océan Atlantique, entre les mêmes parallèles tropicaux, en Afrique Noire (Pavlatou, Nicolle et Diverneau (29)). Il n'a jamais été identifié jusqu'à présent, à notre connaissance, en Europe, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, en Extrême-Orient, ni en Amérique du Nord.

On comprendra aisément, d'après ce qui vient d'être dit, l'intérêt que présente la création de tout nouveau type ou de toute nouvelle variété : plus les types et leurs variétés seront nombreux, à condition bien entendu qu'ils soient stables *in vivo* et *in vitro*, plus la méthode gagnera en précision, valeur et utilité.

Le présent travail est consacré à l'étude d'une variété inédite du type G qui semble fréquente en Afrique Equatoriale et à Madagascar, et rare, sinon absente, en Europe, en Afrique du Nord et en Amérique du Nord.

Inégale diversité des lysotypes de Salm. typhi *suivant les régions considérées.*

Alors que dans la plupart des pays d'Europe les lysotypes de *Salm. typhi* sont nombreux (18 pour la France sur 703 cas étudiés de 1948 à 1953 inclus (20), 22 pour la Grande Bretagne sur 377 foyers étudiés entre 1950 et 1952 inclus (6), 21 pour la Pologne sur 2.737 cas étudiés de 1947 à 1950 inclus (11)), en Afrique Noire et à Madagascar leur diversité est très sensiblement moindre.

Sur les 330 cas étudiés provenant du Sénégal, du Congo Français, du Cameroun et de Madagascar, de 1948 à 1953 inclus (20), il n'a été identifié que 9 lysotypes. Les 475 cas étudiés au Congo Belge (32), (20) ont permis d'isoler 9 lysotypes également, mais non exactement les mêmes. Pijper et Crocker, de leur côté, sur 1.179 foyers étudiés en Afrique du Sud (Transvaal, Le Cap et Natal), de 1950 à 1953 inclus (30), n'ont trouvé que 7 lysotypes. Les lysotypes ne sont pas seulement peu nombreux en Afrique Noire ; deux d'entre eux, les lysotypes A et E_1, prédominent presque partout, au point qu'ils groupent à eux deux plus de 80 o/o des cas ou des foyers de fièvre typhoïde.

Le lysotype C de Salm. typhi.

Si, pour faire le diagnostic du lysotype C, on se base exclusivement sur la réaction avec le phage spécifique en négligeant les réactions hétérologues qui ont pu se produire ou ne pas se produire, on voit que le lysotype C est l'un des plus fréquents dans le monde. Sur quelque 6.000 cultures de *Salm. typhi* lysotypées par le Centre Français de Lysotypie des Bacilles entériques, de 1948 au 30 juin 1955, il en a été identifié 604, soit environ 10 o/o des cultures examinées. Il est surtout commun dans les pays de l'Europe occidentale, notamment en France où il a tenu certaines années la première place, en Italie, en Norvège et en Grande-Bretagne. En Europe orientale, en Allemagne, en Autriche, en Grèce et en Turquie notamment, il est plus rare.

En Afrique du Nord, sa fréquence est assez faible (4,9 o/o des cas étudiés en Tunisie, en Algérie et au Maroc de 1948 à 1953 inclus).

En Afrique Noire Française (A. O. F., A. E. F.) pendant la même période, il n'a été trouvé que dans 2,42 o/o des cas. Au Congo Belge, nous l'avons trouvé un peu plus souvent (6,5 o/o des cas). A Madagascar, il semble beaucoup plus rare (0,9 o/o des cas).

En Afrique du Sud, Pijper et Crocker, 1953 (30), ne l'ont pas trouvé une seule fois jusqu'en 1953.

Il est exceptionnel en Asie : aux Indes et en Indonésie, il n'a

pas été signalé ; d'après notre observation personnelle, il est certainement très rare en Indochine.

En Amérique du Nord (Canada, Etats-Unis), sa fréquence est comparable à celle qu'on lui trouve en Europe Occidentale.

Si, au contraire, on tient compte des réactions hétérologues, on constate que le lysotype C existe sous la forme de deux variétés dont la répartition géographique est nettement distincte.

1) *La variété mondiale ou ubiquitaire du lysotype C de* Salm. typhi. — Le lysotype C de *Salm. typhi*, tel qu'on le trouve en Europe, en Afrique du Nord et au Canada et probablement aux Etats-Unis, est caractérisé par la lyse confluente avec les préparations bactériophagiques C, C_2, 30, 33 et le mélange des phages Vi I et IV qui sert de phage d'épreuve pour le contrôle de l'antigène Vi dans les cultures (Fig. 1).

Il donne, d'autre part, d'assez grandes plages plus ou moins nombreuses (de 1 à 50) avec la plupart des autres préparations, en particulier avec la série des phages D (D_1, D_2, D_4, D_5 et D_6).

Cette image des réactions lytiques est celle qui nous a été fournie par 558 cultures sur les 604 cultures du type C que nous avons eu l'occasion d'identifier.

Ces 558 cultures comprenaient la totalité des cultures du type C provenant de France (426 cultures), d'Allemagne (23 cultures), d'Autriche (37 cultures), d'Espagne (14 cultures), de Grèce (4 cultures), de Turquie (4 cultures), d'Afrique du Nord (37 cultures), du Sénégal (2 cultures), du Cameroun (9 cultures) et 2 cultures sur les 3 du type C que nous avons reçues du Vietnam.

C'est, si l'on veut, la variété mondiale ou ubiquitaire du type C de *Salm. typhi*.

2) *La variété Centre africaine du lysotype C.* — Certaines autres cultures, beaucoup moins nombreuses, puisqu'elles n'ont pas dépassé le nombre de 46, ont montré une image lysotypique assez différente : les phages C et 30 donnaient bien la lyse confluente, comme avec la variété ubiquitaire du type C ; mais les phages C_2 et 33, au lieu de donner eux aussi une réaction totale, ne produisaient que quelques plages (une dizaine en moyenne), toujours extrêmement petites. Enfin, on n'observait jamais de plages avec les préparations de la série D (les phages D_1, D_2, D_4, D_5 et D_6) (Fig. 2).

Ce qui conférait beaucoup d'intérêt à cette variété inédite du type C, c'était que les cultures qui se comportaient ainsi provenaient, à une seule exception près, de l'Afrique Equatoriale ou de Madagascar : c'est-à-dire toutes les cultures du type C, au nombre de 39, qui nous avaient été envoyées du Congo Belge (20 cultures de Léopoldville, 11 cultures d'Elisabethville, 5 cultures de Stanleyville et 3 cultures de Nioka, dans le district de Kibali-Ituri, au

Nord-Est du Congo Belge, à proximité de la rive occidentale du Lac Albert) (*), les seules cultures du type C isolées au Congo Français (2 cultures) et à Madagascar (4 cultures) (**), enfin une culture sur les 3 cultures du type C provenant du Vietnam (Hanoï).

La variété Centre africaine est-elle un nouveau lysotype ?

Pour qu'un groupe de cultures puisse être promu au rang de lysotype nouveau, il faut, suivant le principe même de la méthode de Craigie et Felix, que l'on réussisse à adapter au nouveau lysotype la préparation A du phage Vi II de telle manière que le phage obtenu possède un pouvoir lytique plus élevé pour le groupe en question et pour le type A que pour les autres lysotypes. A sa dilution critique, le phage adapté doit donner la lyse confluente avec le lysotype correspondant et avec le lysotype A, et il ne doit pas donner de lyse confluente, mais seulement quelques plages ou aucune plage avec les autres lysotypes.

Nous n'avons pas réussi à obtenir une telle adaptation. L'expérience rapportée au tableau I montre que le phage A, régénéré à partir d'une plage sur une culture de la variété Centre africaine, s'est montré actif au même degré sur les cultures de la variété ubiquitaire, sur les cultures de la variété Centre africaine et sur la culture du lysotype A. De même, le phage A, régénéré sur une culture de la variété ubiquitaire, s'est montré actif de la même manière sur les deux variétés du type C et la culture du type A. On peut donc préparer indifféremment un phage adapté au lysotype C en régénérant le phage A sur la variété Centre africaine et sur la variété ubiquitaire. Dès lors, la variété Centre africaine ne peut pas être considérée comme un nouveau lysotype.

Puisqu'on ne peut pas faire de la variété Centre africaine un lysotype distinct du lysotype C, peut-on au moins la considérer comme une variété de ce lysotype ?

En premier lieu, il est nécessaire de démontrer que cette variété appartient bien au lysotype C.

La variété Centre africaine se comporte, nous l'avons vu plus haut, d'une manière très différente de la variété ubiquitaire. Elle est bien sensible au phage C, phage spécifique du type, comme la

(*) Nous adressons nos sincères remerciements à nos Collègues du Congo belge, en particulier les docteurs Courtois, Delcour, Delville, van den Abbeele et Vandepitte et à notre ami le docteur Ceccaldi, de Brazzaville, pour l'importante collection de cultures qu'ils nous ont adressée.

(**) Depuis la remise de ce manuscrit à l'imprimeur, nous avons eu l'occasion d'identifier une nouvelle culture du lysotype C, variété Centre africaine, parmi des cultures de bacille typhique provenant de Madagascar. Nous remercions les docteurs E. Brygoo, Curdurier et Saugrain de leurs envois.

TABLEAU I

Titrage du bactériophage Vi II après la tentative d'adaptation sur les variétés ubiquitaire et Centre africaine du lysotype C de Salm. typhi.

Préparation bactériophagique utilisée	Cultures utilisées pour la tentative d'adaptation	Cultures d'épreuve pour le titrage	Dilutions : Pur	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
A	E.55.782 C mondial	Type A	LC	LC	LC	LC	LC —	+++	12	1
		E.55.782 C mondial	LCV	LCV	LCV	LCV	LC — V	+++	15	—
		E.54.1872 C (CB)	LC	LC	LC	LC	LC —	+++	9	3
A	E.54.1.872 C (CB)	Type A	LC	LC	LC	LC	LC —	+++	16	1
		E.55.782 C mondial	LCV	LCV	LCV	LCV	LC — V	+++	16	1
		E.54.1872 C (CB)	LC	LC	LC	LC	LC —	+++	16	—

LC = Lyse confluente.
LCV = Lyse confluente plus ou moins masquée par une culture secondaire en nappe continue.
+++ = Nombreuses plages.
1, 3, 15... = 1 plage, 3 plages, 15 plages..., etc.
— = Aucune manifestation lytique.
C mondial = Lysotype C, variété ubiquitaire.
C (CB) = Lysotype C, variété Centre africaine (Congo Belge).

variété ubiquitaire. Mais elle est presque entièrement résistante aux phages hétérologues C_2 et 33, qui cependant produisent la lyse confluente sur la variété ubiquitaire. Elle est résistante également aux phages de la série D, auxquels au contraire la variété ubiquitaire réagit en donnant régulièrement un certain nombre de plages très visibles.

Les différences entre les deux variétés sont si marquées qu'on est en droit de se demander si la variété Centre africaine appartient au lysotype C.

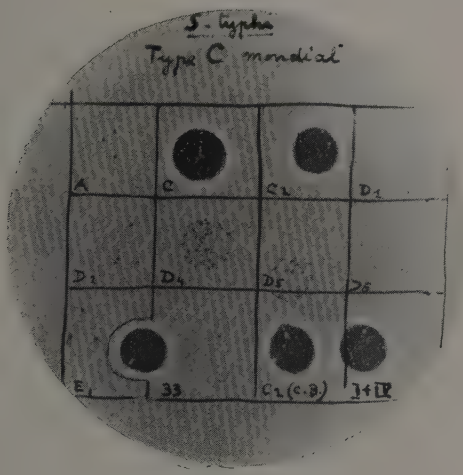


Fig. 1.

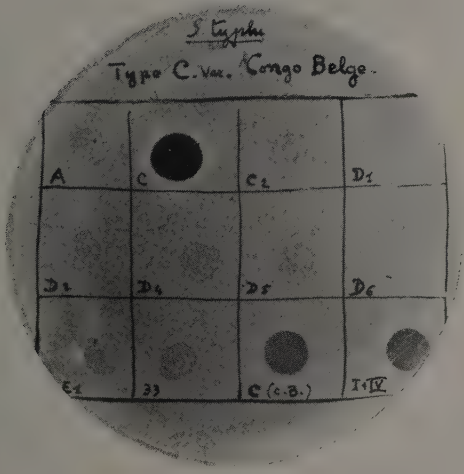


Fig. 2.

Fig. 1 et 2. — Lysotypie abrégée du lysotype C, variété ubiquitaire (ou mondiale) — fig. 1 — et du lysotype C, variété centre africaine — fig. 2.

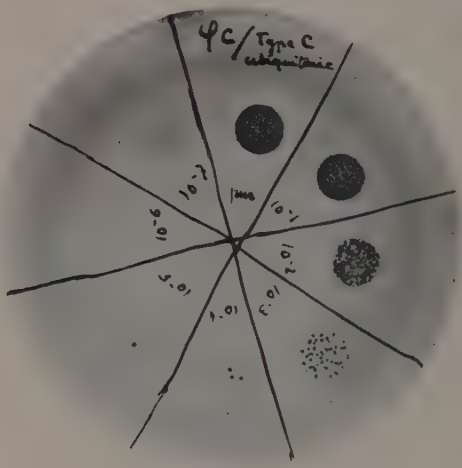


Fig. 3.

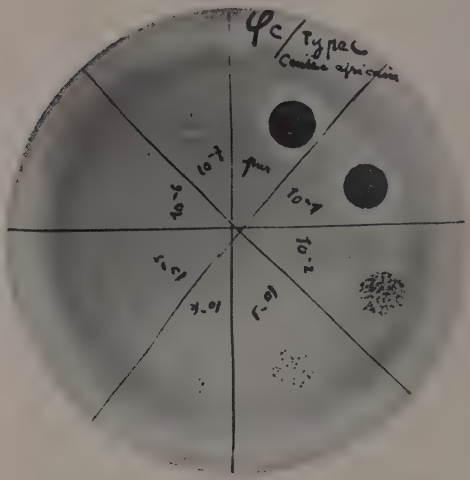


Fig. 4.

Fig. 3 et 4. — Titrage de phage Vi C sur les variétés ubiquitaire (ou mondiale) — fig. 3 — et centre africain — fig. 4 — du lysotype C de *S. typhi*.

Les dilutions indiquées sur les boîtes de gélose sont à rectifier de la manière suivante :

pur = 10^{-1} (= dilution 10 fois + concentrée que la dilution critique),
10^{-1} = 10^{-2} (= dilution critique pour la routine de la lysotypie),
10^{-2} = 10^{-3} (= dilution 10 fois plus diluée que la dilution critique) et ainsi de suite.

On voit que les deux variétés présentent la même sensibilité au phage Vi C : une cinquantaine de plages à la dilution de 10^{-3} correspondant à la dilution réelle de 10^{-4}).

Les plages sur la variété centre africaine sont nettement plus petites que sur la variété ubiquitaire.

Les cultures Centre africaines appartiennent bien au type C dont elles forment une variété, la variété Centre africaine.

1) *Le phage C est aussi actif sur la variété Centre africaine que sur la variété ubiquitaire.* — Nous avons cherché si la variété Centre africaine était aussi sensible au phage C que la variété ubiquitaire. Pour cela, nous avons choisi 6 cultures de la variété ubiquitaire et 6 cultures de la variété Centre africaine et nous avons effectué sur elles des titrages du phage C par la méthode de la numération des plages.

Le phage C, tel qu'il nous a été envoyé par le docteur A. Felix, co-président et secrétaire du Comité International de la Lysotypie des Bacilles Entériques (Lister Institute, London), c'est-à-dire à une concentration cent fois supérieure à la dilution critique qui doit être utilisée pour la routine de la lysotypie, a été dilué en une série décimale de dilution de 10^{-1} à 10^{-8}.

Les 12 cultures ont été ensemencées par inondation de la surface gélosée avec 3 cm^3 d'une culture de 24 heures en bouillon. L'excès du liquide a été immédiatement retiré par aspiration automatique. Les plaques de gélose ont été mises à l'étuve pendant une heure environ pour permettre leur séchage complet.

Chaque plaque de gélose a été divisée sur la paroi de verre (dos de la boîte) en 8 secteurs. Dans le secteur 1 des 12 boîtes, on a déposé avec une pipette calibrée une goutte de la dilution à 10^{-1} du phage C (1 goutte = 1/33 de cm^3); dans le secteur 2, une goutte de la dilution à 10^{-2} et ainsi de suite.

Les résultats de ces titrages sont figurés sur le tableau II. Ils indiquent avec la plus grande netteté que les deux variétés présentent une sensibilité au phage C rigoureusement équivalente. (Voir également fig. 3 et fig. 4). La seule différence qui ait été notée dans les réactions des deux variétés concerne la dimension des plages. Celles-ci sont très petites avec la variété Centre africaine.

Puisque les cultures de la variété Centre africaine présentent une sensibilité au phage spécifique aussi grande que les cultures de la variété ubiquitaire, il faut bien admettre que le phage C, qui est le phage spécifique de la variété ubiquitaire, est aussi le phage spécifique de la variété Centre africaine. Cette dernière appartient donc bien au lysotype C.

2) *Uniformité des caractères biochimiques des deux variétés.* — On sait que les bacilles typhiques, d'après Kristensen (14), peuvent être divisés en trois types biochimiques ou chimiotypes :

TABLEAU II

Titrage du phage C sur 6 cultures de la variété ubiquitaire et sur 6 cultures de la variété Centre africaine.

N° des cultures	Origine	Chimio-type	Dilutions du phage C							
			10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}
E.55.782	Allemagne	I	LCV	LCV	LC — V	29	2	—	—	—
E.55.783	Allemagne	I	LC	LC	LC —	39	4	1	—	—
E.55.539	Autriche	I	LCV	LCV	LC — V	61	4	1	—	—
E.55.354	Espagne	I	LCV	LCV	LC — V	48	2	1	—	—
E.55.254	Montpellier	I	LCV	LCV	LC — V	37	6	1	—	—
E 55.209	Allemagne	I	LCV	LCV	LC — V	23	5	1	—	—
E.55.252	Brazzaville	I	LCV	LCV	+++	42	4	—	—	—
E.55.595	Tananarive	I	LC	LC	LC —	45	4	—	—	—
E.54 1872	Tananarive	I	LC	LC	LC —	44	3	1	—	—
E.54.1873	Tananarive	I	LC	LC —	+++	36	3	—	—	—
E.54.1105	Coquilhatville	I	LCV	LC —	LC — V	38	4	1	—	—
E.54.161	Elisabethville	I	LCV	LCV	LC — V	42	4	1	—	—

LC = Lyse confluente.
LCV = Lyse confluente plus ou moins fortement masquée par une culture secondaire en nappe continue.
LC — = Lyse presque confluente.
+, ++, +++ = Nombre croissant de plages.
44, 3... = 44 plages, 3 plages ...
— = Absence de réaction lytique.

le 1er type fait fermenter le xylose, mais non l'arabinose ; le 2e type est sans action sur les deux glucides ; le 3e type les attaque tous les deux ; un 4e type agit sur l'arabinose, mais non sur le xylose. Les types III et IV, d'après notre expérience personnelle (PAVLATOU et NICOLLE, 1953) (28) sont exceptionnels. Le type I est de beaucoup le plus fréquent : environ 75 o/o pour l'ensemble des cultures de *Salm. typhi* dont nous avons étudié les propriétés biochimiques (plusieurs milliers). Mais si l'on considère les propriétés biochimiques des cultures appartenant à un même lysotype, on constate que les proportions des deux principaux chimiotypes sont souvent modifiées, quelquefois même inversées.

Certains lysotypes sont hétérogènes dans leurs propriétés biochimiques, c'est-à-dire qu'ils comprennent à la fois des cultures du chimiotype I et des cultures du chimiotype II en proportions quelquefois à peu près égales, beaucoup plus rarement des cultures des chimiotypes III et IV. Ce sont notamment les lysotypes A, D_6,

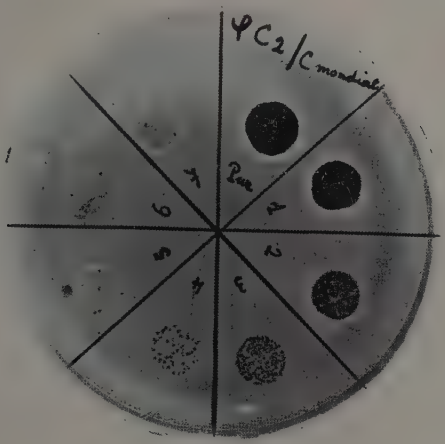


Fig. 5.

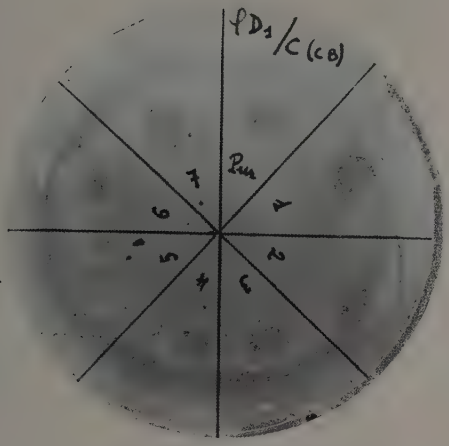


Fig. 6.

Fig. 5 et 6. — Titrage du phage Vi C2 sur une culture de la variété ubiquitaire (ou mondiale) du lysotype C — fig. 5 — et sur une culture de variété centre africaine du lysotype C — fig. 6 — (voir le tableau III).

Les dilutions indiquées sur les boîtes de gélose sont à rectifier de la manière suivante :

pur = 10^{-1} (= dilution 10 fois plus concentrée que la dilution critique),
10^{-1} = 10^{-2} (= dilution critique pour la routine de la lysotypie),
10^{-2} = 10^{-3} (= dilution 10 fois plus diluée que la dilution critique) et ainsi de suite.

On voit que la variété ubiquitaire est beaucoup plus sensible au phage C2 : une cinquantaine de plages à la dilution 10^{-4} (en réalité dilution 10^{-5}) que la variété centre africaine : quelques plages avec le phage pur (en réalité dilution 10^{-1}).

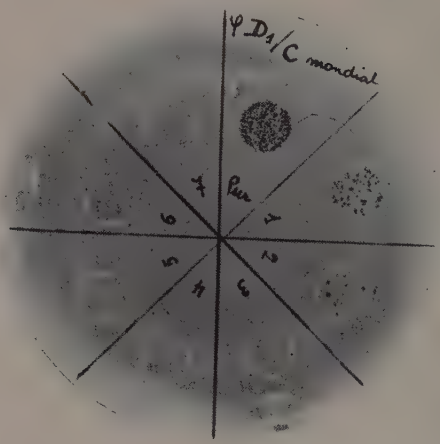


Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 7 et 8. — Titrage du phage Vi D_4 sur les variétés ubiquitaire (ou mondiale) — fig. 7 — et centre africaine — fig. 8 — du lysotype C de *S. typhi*.
Les dilutions indiquées sur les boîtes de gélose sont à rectifier de la manière suivante :
pur = 10^{-1} (= dilution 10 fois plus concentrée que la dilution critique),
$10^{-1} = 10^{-2}$ (= dilution critique pour la routine de la lysotypie),
$10^{-2} = 10^{-3}$ (= dilution 10 fois plus diluée que la dilution critique) et ainsi de suite.
Le phage D_4 pur (en réalité dilué à 10^{-1}) donne la lyse presque confluente sur la variété ubiquitaire — fig. 7 —, tandis qu'il ne donne pas une seule plage, à la même dilution sur la variété centre africaine — fig. 8.

N, N + D_1, O, T, le groupe I + IV (cultures Vi positives insensibles aux préparations dérivées du phage Vi II) et le groupe des cultures Vi positives hétérosensibles (cultures Vi dégradées de Felix). D'autres, au contraire, sont très homogènes et leurs cultures présentent en totalité ou en quasi-totalité les caractères d'un seul chimiotype. C'est le cas du lysotype C pour lequel, jusqu'à présent, sur plusieurs centaines (plus de 600) de cultures appartenant au chimiotype I (xylose +, arabinose —), nous n'avons observé que deux cultures du chimiotype II et encore, ces deux cultures provenaient d'un même malade. En outre, la population de chacune d'elles contenait une proportion non négligeable de germes xylose positifs, c'est-à-dire appartenant au chimiotype I.

C'est encore le cas du lysotype M dont toutes les cultures reçues à ce jour (plus de 150) (Vietnam, Japon, Pérou) et la souche type isolée en 1939 à Vancouver (Colombie britannique) appartenaient, sans une seule exception, au chimiotype II (xylose et arabinose négatifs).

Or, toutes les cultures de la variété Centre africaine du lysotype C appartiennent, comme l'immense majorité des cultures de la variété ubiquitaire du même lysotype, au chimiotype I.

Ceci est d'autant plus frappant que le type voisin, le type C_2, est lui-même hétérogène dans ses propriétés biochimiques. et qu'il contient une proportion très grande de cultures du chimiotype II (12 cultures du chimiotype II et 3 cultures du chimiotype I sur 15 cultures).

L'uniformité des caractères biochimiques pour les deux variétés et l'analogie de leurs chimiotypes renforcent encore notre conviction qu'elles font bien l'une et l'autre partie d'un même lysotype, le lysotype C.

3) *Caractères de la variété Centre africaine.* — Puisque la variété Centre africaine fait partie du lysotype C, peut-on au moins la considérer comme une véritable variété de ce lysotype et quels sont les caractères constants de cette variété ? Pour répondre à ces questions, nous avons opéré des titrages des phages C_2, D_1, D_2, D_4, D_5, D_6 et 33 sur 6 cultures de la variété Centre africaine et 6 cultures de la variété ubiquitaire (Tableau III).

Le tableau III nous montre les différences de sensibilité à ces phages de ces deux variétés.

Le phage C_2 et le phage 33 (qui sont vraisemblablement analogues) sont environ 10.000 fois moins actifs sur la variété Centre africaine que sur la variété ubiquitaire (fig. 5 et 6).

Pour les phages de la série D, les différences d'activité sont moins importantes, mais encore très nettes (fig. 7 et 8).

Nous avons également comparé sur les deux variétés l'action de

TABLEAU III

Phage	Variétés du type C	Dilutions des phages (*)						
		10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
C	Ubiquitaire	LCV	LCV	LC — V	+++	28	2	—
	Centre africaine	LCV	LCV	LC — V	+++	23	2	—
C_2	Ubiquitaire	LCV	LCV	LC — V	+++	60	6	—
	Centre africaine	LCV	6	—	—	—	—	—
D_1	Ubiquitaire	LC —	65	6	—	—	—	—
	Centre africaine	—	—	—	—	—	—	—
D_2	Ubiquitaire	35	3	—	—	—	—	—
	Centre africaine	—	—	—	—	—	—	—
D_4	Ubiquitaire	LC —	65	6	—	—	—	—
	Centre africaine	—	—	—	—	—	—	—
D_5	Ubiquitaire	LC —	38	3	—	—	—	—
	Centre africaine	—	—	—	—	—	—	—
D_6	Ubiquitaire	+++	15	1	—	—	—	—
	Centre africaine	—	—	—	—	—	—	—
33	Ubiquitaire	LCV	LCV	LC — V	+++	12	1	—
	Centre africaine	30	3	—	—	—	—	—

Même légende que pour le tableau II.

Les résultats pour chaque variété sont les moyennes des titrages effectués sur 6 cultures.

(*) Les dilutions des phages ont été faites à partir des préparations envoyées par le docteur A. FELIX ; celles-ci sont des dilutions 100 fois plus fortes que les dilutions critiques utilisables pour la lysotypie et variables avec chaque phage. Les dilutions indiquées comme étant de 10^{-1} sont donc 10 fois plus fortes que les dilutions critiques. Les dilutions de 10^{-3} correspondent aux dilutions critiques. Les dilutions de 10^{-3} sont 10 fois plus diluées que les dilutions critiques et ainsi de suite.

plusieurs phages Vi non adaptés. Le tableau IV montre que les deux variétés du lysotype C présentent entre elles la même sensibilité aux phages Vi I, III et IV de CRAIGIE et la même résistance aux phages Vi VI de DESRANLEAU et VII de BRANDIS (= phage IAr). Au contraire, à l'égard du phage Vi V (DESRANLEAU), la variété ubiquitaire est beaucoup plus sensible que la variété Centre africaine.

TABLEAU IV

Sensibilité des deux variétés du lysotype C aux phages Vi non adaptés.

Phages non adaptés	Variétés	Dilutions des phages (*)						
		10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
Vi I	Ubiquitaire	LC	LC	+++	95	7	—	—
	Centre africaine	LC	LC —	+++	89	6	—	—
Vi III	Ubiquitaire	LCV	LCV	++	9	—	—	—
	Centre africaine	LC	LC —	+++	12	—	—	—
Vi IV	Ubiquitaire	LCV	LCV	LCV	++	8	—	—
	Centre africaine	LC	LC	LC —	++	15	1	—
Vi V	Ubiquitaire	++	+	2	—	—	—	—
	Centre africaine	—	—	—	—	—	—	—
Vi VI	Ubiquitaire	—	—	—	—	—	—	—
	Centre africaine	—	—	—	—	—	—	—
Vi VII	Ubiquitaire	—	—	—	—	—	—	—
	Centre africaine	—	—	—	—	—	—	—

Les phages ont été titrés sur 6 cultures de chaque variété. Les résultats portés dans ce tableau correspondent donc aux moyennes de 6 expériences.

(*) Dans ces expériences, les dilutions utilisées ont été effectuées à partir des phages Vi non adaptés tels qu'ils nous ont été envoyés par les auteurs, c'est-à-dire non dilués. Les dilutions indiquées ici sont donc, au contraire de celles du Tableau III, les dilutions réelles des phages.

Dans une autre série d'expériences, nous avons constaté que la sensibilité des deux variétés aux phages de la lysotypie auxiliaire du type A et du groupe I + IV (NICOLLE, PAVLATOU et DIVERNEAU, 1953 (26, 27), NICOLLE et DIVERNEAU, 1955 (15)) était identique. De même, les phages non Vi coli Bordet, anti-O 2, T 105 et T Lister se sont montrés très sensiblement aussi actifs sur les deux variétés du lysotype C.

4) *La variété Centre africaine du lysotype C n'est-elle pas une forme transitoire de dégradation du lysotype C.* — Il arrive parfois que certains lysotypes se dégradent et que leurs formes de dégradation donnent momentanément l'illusion qu'elles sont des variétés nouvelles.

Pour éliminer une telle éventualité, il faut s'assurer que la nouvelle variété est stable *in vitro* et *in vivo* et, de plus, que les cultures sont composées d'une population homogène dont les éléments donnent, au moins en majorité, les réactions caractéristiques de la variété, sans formes de retour à la variété normale et sans formes de transition.

La stabilité de la variété Centre africaine est démontrée amplement par le fait que toutes les cultures conservées au laboratoire depuis 1952, reprises ces temps derniers, se sont montrées identiques à elles-mêmes. L'uniformité de la population et l'absence de formes de retour à la variété normale et de formes de transition a été recherchée par de nombreux isolements de colonies pratiquées pour quatre cultures de la variété Centre africaine. Pour trois d'entre elles, toutes les colonies étudiées (plusieurs centaines par culture), aussi bien les colonies Vi positives à irisation bleue que les colonies Vi positives à irisation jaune (Nicolle, Jude et Le Minor, 1955 (23), Jude, Le Minor et Nicolle, 1955 (12), Jude, Nicolle, Le Minor et Servant (13)), ont donné la même image lysotypique caractéristique de cette variété et les réactions biochimiques du chimiotype I. Pour la quatrième culture, nous avons eu la surprise de trouver, parmi les 128 colonies prélevées, cinq colonies donnant les réactions du lysotype E_1. Les 123 autres colonies ont présenté l'image lysotypique normale de la variété Centre africaine. Nous nous bornerons à signaler ce fait, n'ayant entrepris encore aucune expérience pour tenter de l'expliquer (*). Dans aucun cas, pour les quatre cultures étudiées, nous n'avons observé de retour à la forme ubiquitaire, ni de formes de transition.

De même, plusieurs centaines de colonies de la variété ubiquitaire ont été examinées. Toutes sans exception ont donné à la lysotypie les images de réactions de la variété ubiquitaire.

Nous pouvons par conséquent admettre en toute certitude que la variété Centre africaine est une variété stable du lysotype C et non l'une de ses formes de dégradation.

5) *La répartition géographique des deux variétés est nettement tranchée.* — La variété ubiquitaire, comme son nom l'indique,

(*) Dans l'observation rapportée ci-dessus, on doit penser avant tout à une contamination accidentelle de la culture du lysotype C, variété Centre africaine, par une culture du lysotype E_1, soit au laboratoire qui a pratiqué l'isolement, soit dans notre laboratoire. On ne peut pas éliminer complètement non plus l'éventualité d'une fièvre typhoïde à doubles lysotypes. Enfin, on pourrait supposer que les 5 colonies du lysotype E_1, proviennent d'une mutation spontanée d'une bactérie parmi la population à lysotype C, variété Centre africaine.

existe dans de nombreuses parties du monde. Cependant, elle n'a jamais été rencontrée jusqu'à présent au Congo Français, au Congo Belge, ni à Madagascar.

Si on laisse de côté l'unique culture du Vietnam, la variété Centre africaine n'a été trouvée nulle part ailleurs qu'au Congo Français, au Congo Belge et à Madagascar. Bien mieux, toutes les cultures du lysotype C provenant des ces régions appartenaient à cette variété.

La répartition géographique si nettement tranchée de la variété Centre africaine du lysotype C est un argument important en faveur de sa reconnaissance en tant que variété distincte. C'est en outre une véritable preuve de sa valeur épidémiologique.

Puisque la variété Centre africaine est la seule que l'on rencontre au Congo Français et au Congo Belge, comment peut-on expliquer que les deux cultures du lysotype C qui nous sont parvenues du Sénégal et surtout les 9 cultures du Cameroun appartiennent, non pas à la variété Centre africaine, mais à la variété ubiquitaire ?

Une première remarque s'impose : les cultures reçues de ces deux pays ont été très peu nombreuses jusqu'à présent. Dans ces conditions, il serait prématuré de conclure. On peut néanmoins supposer que les cultures du Cameroun provenaient de cas de fièvre typhoïde primitivement ou secondairement importés d'Europe. Les témoignages de plusieurs médecins français, qui ont séjourné dans ce territoire, sont concordants ; il n'y a pas longtemps, la fièvre typhoïde était pratiquement inconnue au Cameroun.

Pour Madagascar, on est en droit de penser que l'origine du type C a été purement d'importation africaine. Quant à la découverte au Vietnam d'un cas unique de la variété Centre africaine concurremment à deux cas de la variété ubiquitaire, on pourrait l'expliquer par la présence, dans le corps expéditionnaire français, de nombreux soldats africains au cours de ces dernières années.

Nos résultats sont encore trop fragmentaires pour que nous puissions tirer des conclusions définitives. Toutefois, ils permettent de poser le problème : la variété Centre africaine du type C ne serait-elle pas une des formes autochtones de la fièvre typhoïde en Afrique Centrale ? S'il en était ainsi, la possibilité que nous offre la lysotypie de distinguer la variété Centre africaine, peut-être autochtone, de la variété ubiquitaire, probablement importée d'Europe, d'Afrique du Nord ou d'Amérique en Afrique Equatoriale, nous offre des perspectives extrêmement intéressantes pour une meilleure connaissance de l'épidémiologie générale de la fièvre typhoïde.

Recherches négatives sur la lysogénéité de la variété Centre africaine.

On sait ce qu'est la lysogénéité des bactéries : c'est la propriété effective ou potentielle, pour une bactérie, d'émettre spontanément du bactériophage (phage naturel) dans le milieu, lorsque celui-ci est favorable.

La présence d'un phage naturel dans une culture s'accompagne généralement de la résistance de cette culture à son propre phage et également aux phages extraits d'autres cultures lysogènes, lorsque ceux-ci sont apparentés au premier.

Chez les bacilles paratyphiques B, l'un de nous, avec Hamon 1951, 1953 (17) (18) (10) (19) (21), a étudié le rôle que jouait la lysogénéité dans la résistance de certaines cultures aux phages utilisés pour la lysotypie. Nous avons vu que ce rôle était très important pour la détermination du lysotype : ainsi le type Taunton possède deux phages de lysogénéité, tandis que le type Beccles n'en possède qu'un, en général. Le phage supplémentaire du type Taunton protège les cultures de ce type contre l'action du phage de la lysotypie, spécifique du lysotype Beccles.

Nous nous sommes demandé si la résistance de la variété Centre africaine aux phages C_2, D_1, D_2, D_4, D_5, D_6 et 33 n'était pas due au fait qu'elle contiendrait un phage de lysogénéité que la variété ubiquitaire ne posséderait pas.

Jusqu'à présent, toutes nos tentatives pour démontrer la présence d'un phage naturel dans les suspensions diluées, chauffées, tuées au chloroforme et dans les filtrats de cultures pures ou mixtes, sur milieux variés, additionnés ou non de glycérol, en utilisant des cultures de *Salm. typhi* et de nombreuses autres *Salmonella* comme souches révélatrices éventuelles, ont échoué.

L'état lysogène de la variété Centre africaine n'a donc pas encore été prouvé. Cependant il est bien évident qu'on n'a pas le droit d'affirmer sa non-lysogénéité.

Recherches d'un pouvoir colicinogène éventuel. — On sait que Frédericq et Gratia, 1949 (7) et Frédericq, 1949 (8) ont établi une relation entre la résistance de mutants d'*Escherichia coli* et de *Shigella sonnei* à certaines colicines et leur résistance à certains groupes de phages. Les cultures colicinogènes, c'est-à-dire les cultures douées du pouvoir d'élaborer des colicines sont résistantes à leur propre colicine, comme les cultures lysogènes sont résistantes à leur propre phase naturel. On a des raisons de penser que la propriété colicinogène entraîne également un état réfractaire à

certains bactériophages. Nous nous sommes demandé si la résistance de la variété Centre africaine du type C aux phages C_2, 33, D_1, D_2, D_4, D_5 et D_6 n'était pas due à une propriété colicinogène de cette variété. Toutes nos tentatives pour mettre en évidence une colicine dans plusieurs cultures de la variété Centre africaine au moyen des souches généralement très sensibles aux colicines que nous utilisons au laboratoire (Hamon, 1955 (9)), notamment les souches *Shigella paradysenteriæ* Y 6R, diverses autres *Shigella*, *Escherichia* et *Salmonella*, *E. coli* B, *E. coli* S, etc., n'ont donné que des résultats négatifs.

Conclusions

1) Une variété Centre africaine du lysotype C est décrite. Elle est caractérisée par une résistance presque complète des cultures aux phages C_2 et 33 et une résistance complète aux phages D_1, D_2, D_4, D_5 et D_6 de la lysotypie.

La variété ubiquitaire subit au contraire la lyse confluente avec les phages C_2 et 33 et donne toujours des plages très visibles avec les phages de la série D.

2) Les essais négatifs pour obtenir un phage adapté à la variété Centre africaine conduisent à admettre qu'il s'agit bien d'une variété du lysotype C et non d'un lysotype nouveau.

3) La distribution géographique de la variété Centre africaine est nettement distincte de celle de la variété ubiquitaire : on la trouve, à l'exclusion de cette dernière, au Congo Belge, au Congo Français et à Madagascar. En revanche, on ne l'a pas rencontrée jusqu'à présent en A. O. F., ni au Cameroun, ni en Europe, ni en Asie, à l'exception d'une seule culture au Vietnam, ni en Amérique.

4) Bien que l'étude de cette variété n'en soit encore qu'à son début, on est en droit de se demander si elle n'est pas une des formes autochtones du bacille typhique en Afrique Equatoriale. Elle aurait été importée d'Afrique centrale à Madagascar. La variété ubiquitaire, la seule que l'on rencontre en A. O. F. et au Cameroun, aurait été importée au contraire d'Europe, d'Afrique du Nord, d'Asie ou d'Amérique.

5) Il n'a pas été possible, malgré de multiples tentatives, de démontrer que la résistance de la variété Centre africaine à certains phages de la lysotypie, actifs sur la variété ubiquitaire, était due à la lysogénéité des cultures, c'est-à-dire à la présence d'un phage naturel.

Bibliographie

1. Brandis (A.). — *Z. Bakt.*, I. O., 1955, **162**, 223.
2. Craigie (J.) et Felix (A.). — *Lancet*, 1947, **252**, 323.
3. Desranleau (J. M.). — Communication personnelle, 1951.
4. Desranleau (J. M.). — *Canad. J. Publ. Health*, 1947, **38**, 343.
5. Desranleau (J. M.). — *Canad. J. Publ. Health*, 1950, **41**, 128.
6. Felix (A.). — Rapport devant le Comité International de la lysotypie des Bacilles Entériques. *Congrès Intern. Microbiol.*, Rio de Janeiro, 1950.

6 *bis*. Félix (A.). — *Bull. Org. Mond. Santé*, 1955, **13**, 109.

7. Fredericq (P.) et Gratia (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 560.
8. Fredericq (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1011 et 1014.
9. Hamon (Y.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, **88**, 193.
10. Hamon (Y.) et Nicolle (P.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **80**, 496.
11. Hirszfeld (L.) *in* Felix (A.). — (6).
12. Jude (A.), Le Minor (L.) et Nicolle (P.). — *C. R. Acad. Sciences*, 1955, **240**, 822.
13. Jude (A.), Nicolle (P.), Le Minor (L.) et Servant (P.). — *C. R. Acad. Sciences*, 1955, **240**, 1030.
14. Kristensen (M.). — *J. Hyg.*, 1938, **38**, 688.
15. Nicolle (P.) et Diverneau (G.). — *C. R. Acad. Sciences*, 1955, **240**, 126.
16. Nicolle (P.), Fournier (J.), Kirsche (P.), Lajudie (P. de), Brygoo (E), Souveine (G.) et Vœlckel (J.). — *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1953, **46**, 665.
17. Nicolle (P.) et Hamon (Y.). — *C. R. Acad. Sciences*, 1951, **232**, 898.
18. Nicolle (P.) et Hamon (Y.) — *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **80**, 479.
19. Nicolle (P.) et Hamon (Y.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **81**, 614.
20. Nicolle (P.) et Hamon (Y.). — *Rev. Hyg. Méd. Soc.*, 1954, **2**, 424.
21. Nicolle (P.) Hamon (Y.) et Edlinger (E.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **85**, 706.
22. Nicolle (P.), Hamon (Y.) et Edlinger (E.).— *Biol. Méd.*, 1953, **42**, 437.
23. Nicolle (P.), Jude (A.) et Le Minor (L.). — *C. R. Acad. Sciences*, 1955, **240**, 694.
24. Nicolle (P.) et Le Minor (L. et S.). — *Histoire Médecine*, 1955, 5e année, 49.
25. Nicolle (P.) et Ninard (B.). — *Maroc Médical*. 1954, 354.
26. Nicolle (P.), Pavlatou (M.) et Diverneau (G.). — *C. R. Acad. Sciences*, 1953, **236**, 2453.
27. Nicolle (P.), Pavlatou (M.) et Diverneau (G.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1954, **87**, 493.
28. Pavlatou (M.) et Nicolle (P.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, **85**, 185.
29. Pavlatou (M.), Nicolle (P.) et Diverneau (G.) (*en préparation*).
30. Pijper (A.) et Crocker (C. G.), *in* Felix. — Rapport devant le Comité International de la lysotypie des Bacilles Entériques, *Congrès Intern. Microbiol.*, Rome, 1953.
31. Scholtens (R. Th.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, **89**, 216.
32. Oye (E. van) et Nicolle (P.). — *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1953, **46**, 48.

CONTRIBUTION A LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU TYPHUS EXPÉRIMENTAL

Par JOHN BOGACZ (*)

Introduction.

Dans la lutte continuelle contre le typhus épidémique, maladie qui a causé tant de ravages et de catastrophes, d'immenses succès ont été remportés déjà.

Nous avons une vaccination pratique due aux docteurs DURAND et GIROUD (1-2), et qui est, pour l'organisme humain, d'un grand secours pour surmonter, lors d'une infection, les germes qui l'envahissent.

Les antibiotiques spécifiques des Rickettsies, Auréomycine, Terramycine, Chloramphénicol, ont des effets thérapeutiques spectaculaires, presque incroyables.

Cependant, les antibiotiques sont d'une production et d'une conservation souvent difficile et, par suite, sont fort chers ; d'autre part, la vaccination demande, pour avoir son plein effet, des délais assez longs et, sur une grande échelle, elle est, parfois, difficile à réaliser.

Il serait idéal d'avoir à notre disposition un produit de fabrication simple, et, par suite, peu coûteux mais qui soit, simultanément, doué d'une action antirickettsienne suffisante à la neutralisation d'une infection au début, réalisant ainsi, pour le typhus historique, ce qui est aujourd'hui couramment obtenu pour la malaria.

C'est dans ce but que nous avons essayé de trouver une substance qui puisse être employée dans la prophylaxie du typhus épidémique sans que le prix de revient en soit trop élevé, de façon à en permettre l'administration sur une échelle étendue.

Matériel et Méthode.

Souche

Pour avoir un résultat absolu et constant nous avons voulu restreindre au maximum du côté des Rickettsies la variation des phénomènes étudiés. Ceci nous a conduit à l'utilisation non seulement

(*) Thèse pour le Doctorat ès Sciences, Diplôme de l'Université, Paris, 18 juin 1954.

d'une seule espèce mais encore d'une seule souche et, pour finir, d'une suspension unique dont la virulence sera donc parfaitement connue, à la fois par le titrage et par un long usage.

La quantité de virus au départ devait donc être suffisante pour parer aux nécessités et aux surprises de l'expérimentation poursuivie ; pendant la durée de celle-ci, difficile à prévoir, aucune baisse de virulence ne devait survenir.

L'obtention d'une quantité énorme de virus était facile pour la souche H. S. P. de *Rickettsia prowazeki*, adaptée depuis longtemps au poumon de lapin où la culture est régulièrement massive.

La souche H. S. P. (Historique Souche Pulmonaire) de l'Institut Pasteur de Paris a pour origine la souche de virus Tunis Rabta de Charles Nicolle, conservée par Paul Giroud sur cobaye par la technique classique des passages cerveau-péritoine de 1932 à 1940. Cette souche était alors fixée, elle provoquait, chez le cobaye, mâle, une maladie hyperthermisante de 7 jours, précédée d'une incubation de 7 à 8 jours et au cours de laquelle on observait un amaigrissement moyen de 100 g. au maximum ; la guérison spontanée était suivie d'une immunité ; chez le cobaye mâle, les maladies inapparentes étaient très rares : l'autopsie, effectuée au 2e jour de la courbe thermique, montrait un enduit vaginal où les Rickettsies demeuraient exceptionnelles ; il n'y avait pratiquement jamais d'orchite (3).

Le jeune cobaye présentait un exsudat toujours moindre ; chez les femelles, on constatait la fréquence des maladies inapparentes ; la greffe testiculaire des femelles dans la région rétrohépatique ou la castration des mâles étaient susceptibles d'inverser ces résultats (4).

A certaines périodes de l'année, probablement en liaison avec des modifications du régime alimentaire, quelques cobayes mâles faisaient une orchite, avec signe de Neill-Mooser du gonflement de la vaginale et impossibilité de descendre les testicules : il s'agissait toujours là d'accidents qui demeuraient isolés ; à ce moment, il était possible de mettre en évidence des Rickettsies dans la vaginale et la période d'incubation de la maladie se trouvait chez ces animaux réduite à 5 ou 6 jours.

Artificiellement, ces phénomènes purent être reproduits, par exemple, au cours des régimes carencés en verdure avec lesquels on a vu augmenter le pourcentage des orchites, apparues du 5e au 8e jour et dont la durée était de 1 à 4 jours, se réduire les temps d'incubation et apparaître des Rickettsies dans la vaginale au 1er jour de l'orchite (5) (6). L'inoculation répétée dans la cavité péritonéale d'extrait orchitique mais aussi de testostérone, permet

d'arriver aux mêmes résultats, ainsi que l'injection à plusieurs reprises de globules rouges (7) ou d'extrait globulaire (6).

Dès cette époque, on peut donc obtenir avec la souche historique Tunis Rabta des Rickettsies dans la vaginale du cobaye, dans des conditions déterminées : alors, des passages péritoine-péritoine devenaient possibles avec les exsudats ; les premiers donnaient une orchite mais bientôt, au cours de passages ultérieurs, l'orchite disparaissait, suivie de l'exsudat et de l'hyperthermie ; tout passage péritoine-péritoine était alors devenu impossible ; le virus n'était donc pas fixé dans son caractère orchitique.

Lorsque Ruiz Castaneda eut obtenu la culture pulmonaire du virus murin sur poumon de souris à partir de l'exsudat orchitique caractéristique de cette souche et très riche en *R. mooseri*, puis lorsqu'il réussit à étendre en chaîne le procédé au lapin et au mouton (9) (8), les expérimentateurs essayèrent d'adapter la souche historique au poumon.

Paul Giroud, utilisant la souche Rabta, choisit de partir de l'exsudat péritoine riche en Rickettsies de certains cobayes, exsudat spontanément obtenu ou artificiellement provoqué : ainsi obtint-il l'adaptation au poumon de la souris du virus du typhus historique (11). Paul Durand et Hélène Sparrow y réussirent pour une souche de typhus exanthématique cultivée sur pou dont l'intestin est très riche en Rickettsies morphologiquement typiques (10). Paul Giroud obtint l'adaptation au poumon de la souris du virus du typhus historique. Après un très petit nombre de passages successifs sur cet animal, la culture massive est obtenue avec une densité locale énorme de Rickettsies (12) : les souris ont, au 4e jour qui suit l'inoculation intranasale, faite sous anesthésie à l'éther, de la dyspnée avec polypnée, les yeux sont fermés et le poil hérissé ; elles sont en boule et présentent une chute de la température centrale au-dessous de 33°. Sacrifiées, elles montrent une hépatisation pulmonaire totale.

En vue d'obtenir des quantités toujours plus grandes de Rickettsies, nécessaires à des vaccinations massives, le virus fut passé au lapin par voie trachéale, cet animal semblant particulièrement disposé, du fait de sa résistance générale élevée, à localiser les rickettsies (11) (13).

L'adaptation au lapin fut rendue possible par l'obtention des cultures pulmonaires massives chez la souris, comme la culture chez la souris l'avait été par la culture plus intense provoquée chez le cobaye. Cependant, il fallut aussi diminuer la résistance du lapin : l'anesthésie préalable à l'éther, l'inondation pulmonaire par 10 cm^3 de liquide, l'inoculation plusieurs fois répétée d'un antigène toxique

(suspension de paratyphiques tués), enfin la mise du lapin en chambre froide après qu'il eût été rasé, furent les techniques les plus généralement employées à cet effet. Un dosage de ces méthodes de diminution de la résistance, adapté à la résistance individuelle de chaque lapin et contrôlé par la prise journalière de la température rectale, permet d'amener l'évolution en 5 à 7 jours de l'infection : une mortalité trop précoce ne permettant pas une culture massive (13).

Le passage en série de lapin à lapin, plus difficile que le passage souris-lapin, car la virulence du poumon de lapin est, en moyenne, par unité de poids, 2 à 3 fois moins grande que celle du poumon de souris, peut être contrôlé par les mêmes procédés (12) (14). L'animal dont la température a été ainsi amenée au-dessous de la normale est sacrifié avant la période agonique (qui entraînerait une culture bactérienne locale) vers le 5e ou 6e jour ; son poumon atteint d'hépatisation massive, rouge ou grise, pèse entre 40 et 90 g. contre 18 à 30 g. pour un poumon normal ; le contrôle sur frottis montre une grande richesse en Rickettsies (13) (15).

Pas plus qu'après passage par poumon de souris, le pouvoir pathogène de la souche H. S. P. ainsi obtenue n'a été modifié qualitativement pour le cobaye et ce fait a une grande importance. Dans les 2 cas, si le cobaye fait, en effet, une maladie grave avec incubation très courte de 24 heures, température à 40°-41° C pendant 7 jours, orchite avec signe de Neill-Mooser du 4e au 6e jour et exsudat abondant riche en Rickettsies, il suffit de diminuer la dose inoculée pour revenir à la forme habituelle de la maladie : la violente réaction constatée est donc seulement due à la quantité du virus inoculé : une dose encore plus forte peut même tuer l'animal en quelques jours avec une perte de poids qui peut atteindre 200 g. pour un cobaye de 600 g.

Conservation du virus

On peut aussi assurer aux suspensions un niveau de virulence constant pendant un temps très long. Les Rickettsies ont, en effet, en milieu aqueux, une vitesse d'inactivation d'autant plus grande que la température est plus élevée.

Il aurait donc été possible d'assurer, aux très basses températures, la stabilité des suspensions rickettsiennes stockées ; cependant, en raison de l'inactivation partielle inévitable lors du dégel avant inoculation, et, surtout, d'une élévation thermique accidentelle toujours possible, c'est à la sublimation sous vide à basse

température, procédé aujourd'hui connu sous le nom de lyophilisation, que nous nous sommes adressés : on sait, en effet, que le point de fusion de l'eau dépend fort peu de la pression alors que le point d'ébullition en dépend beaucoup de sorte qu'il est possible, sous vide, d'amener le point d'ébullition de ce corps au-dessous de son point de fusion. D'autre part, la stabilité du produit desséché devient, après disparition totale de l'humidité résiduelle, indépendante de la température (20).

Toutefois, et en raison des grandes difficultés rencontrées dans l'élimination des dernières traces d'humidité, surtout en présence de protéines, les suspensions sèches ont été conservées au réfrigérateur à — 20° C et maintenues sous vide, car la baisse de virulence, en présence d'une trace d'humidité résiduelle, est plus rapide en présence d'oxygène, probablement en raison de phénomènes d'oxydation, mais aussi en présence d'azote (20 *d*).

Dans ces conditions, la conservation du produit est excellente pendant un temps très long, des mois ou même des années, ainsi qu'il a été facile de s'en rendre compte au cours de l'expérimentation, soit par titrage dans la peau du lapin, soit par inoculation intra-nasale à la souris.

Le procédé de conservation ne doit pas entraîner par lui-même une réduction notable de la virulence : aucune inactivation importante ne doit survenir lors de la stabilisation, elle rendrait le produit sec inutilisable. Cette inactivation peut se produire, au cours de la lyophilisation, à deux stades successifs : au moment de la congélation préalable et au cours de la sublimation.

La congélation, réalisée en milieu liquide aqueux, quoique moins redoutable pour les Rickettsies que pour les protozoaires et les cellules animales ou végétales, n'en demeure pas moins dangereuse, en raison, semble-t-il, des aiguilles de glace toujours susceptibles de se former dans le milieu pendant l'abaissement progressif de la température, lors de la traversée de la zone thermique de cristallisation (20 *b*) (21).

En théorie, les dimensions des cristaux de glace sont liées à la vitesse de parcours de cette zone de cristallisation : elles sont d'autant plus faibles que l'abaissement de température est plus rapide et que les mouvements des molécules sont plus brusquement arrêtés ; pourtant, la vitrification vraie serait réalisée pour une vitesse extrêmement grande seulement, de l'ordre de plusieurs centaines de degrés par seconde (20 *b*). En pratique, il existe une tolérance des Rickettsies en ce qui concerne la vitesse de congélation, tolérance plus ou moins grande selon le germe (beaucoup moins élevée pour *R. prowazeki* que pour *R. burneti*) mais aussi

selon le milieu (20 *c*, *d*, *e*) : l'adjonction d'un sucre en quantité suffisante, obtenue par la dilution du virus en « liquide conservateur » avant sa répartition en ampoules et, surtout, la richesse en protéines de la pulpe des organes (19) (20) réalisent une protection efficace qui permet de se borner à l'utilisation d'un bain de congélation dont la température est de l'ordre de — 70° C.

Formule du liquide conservateur.

Saccharose	0,218 M
PO_4HNa_2, $12OH_2$	0,0086 M
PO_4H_2K	0,0038 M
Ac. 1-Glutamique	0,0049 M

La sublimation elle-même ne peut être une cause de diminution de virulence. Cependant, le procédé de Mudd-Flosdorf appliqué à *R. prowazeki*, et qui consiste à laisser le produit congelé à la température ambiante pendant la dessiccation, l'évaporation devant suffire au maintien d'une température basse dans les ampoules, n'a pas donné des résultats aussi satisfaisants que celui de Mac Farlane (16) (17) (18).

Avec ce dernier, la température de près de — 20° C est réalisable autour de l'ampoule par un mélange réfrigérant. On ne constate aucune altération du produit, comme il est facile de s'en apercevoir par titrage comparatif dans la peau du lapin des virus avant et après dessiccation ces résultats sont une preuve absolue de l'innocuité pour les Rickettsies du procédé de stabilisation comme les longues durées de conservation obtenues sont le garant de son efficacité.

Du reste Giroud et Vargues ont rapporté : « Une dessiccation de tissus pulmonaires riches en Rickettsies sur chlorure de calcium, à 15°, donne une baisse de virulence de 1.000 fois, la lyophilisation selon la technique de Flosdorf et Mudd une baisse de 100 fois, selon la technique de Mac Farlane, une baisse de moitié. Le pouvoir de fixer les agglutinines d'un sérum étalon n'est pas modifié quelle que soit la technique utilisée » (22).

Comparaison des procédés de dessiccation de Mac Farlane et de Mudd-Flosdorf :

		Quantité de solution mère injectée sous le volume de 1 cm³			
		0,1	0,2	0,4	Conclusion
Mudd-Flosdorf Suspension 18.435 Lapin D 430	Avant	250 N	546 N	1.000	Baisse de virulence
	Après	56	121	242	
Mac Farlane Suspension 18.456 Lapin D 431	Avant	363 N	787 N	819	Virulence constante
	Après	350 N	787 N	787	
		↑ Volume maximum des lésions dans la peau du lapin	↑	↑	N = nécrose

Réalisation pratique. — Préparation des suspensions pour dessiccation : un poumon de lapin, macroscopiquement très augmenté de volume et hépatisé, est contrôlé microscopiquement sur frottis coloré par la technique de Macchiavello pour sa grande richesse en Rickettsies et l'absence de bactéries.

On en prélève alors la quantité désirée dans la partie périphérique de l'organe afin d'éviter quelques bactéries qu'on pourrait éventuellement rencontrer au niveau des voies aériennes ; le fragment est broyé au broyeur à billes d'acier et dilué ensuite, à raison de 3 g. par 10 cm³, à l'aide d'un liquide conservateur, isotonique et tamponné, dont la formule est due à Bovarnich et Snyder et qui contient de l'acide glutamique, très favorable à la conservation de la virulence des Rickettsies.

On répartit alors en ampoules sphériques de verre neutre épais à la dose de 0 cm³ 5 par ampoule ; une partie de la suspension est simultanément ensemencée sur bouillon et gélose-ascite-extrait globulaire.

On congèle le contenu des ampoules en tournant rapidement ces dernières autour de leur axe amené presque à l'horizontale grâce

à un bain d'alcool maintenu à très basse température à l'aide de morceaux de glace carbonique : il se forme ainsi sur la paroi une pellicule solide, mince et de grande surface, conditions les meilleures pour obtenir ultérieurement une sublimation uniforme et rapide, puisque la rapidité de la dessiccation est proportionnelle à la surface et inversement proportionnelle à l'épaisseur du liquide congelé (22).

On stocke dans la glace carbonique pendant 48 heures, durée indispensable au contrôle bactériologique de la suspension, si celui-ci est négatif, il ne reste plus qu'à passer à la sublimation.

Sublimation. — Nous nous sommes servis d'un système classique composé de deux pompes habituelles :

— une pompe mécanique à palettes, destinée au pompage des gaz non condensables, c'est-à-dire pratiquement de l'air, et qui travaille surtout initialement, son rôle se bornant ensuite à compenser les fuites d'air du système (20 *g*) ;

— et une pompe à vapeur d'eau, d'un grand débit, constituée d'un condenseur refroidi entre — 70° et — 80° C par le mélange alcool absolu-glace carbonique ; ce système de « piège » que nous avons préféré aux « trappes chimiques » (à P_2O_5 par exemple), assure une pression de vapeur très réduite ; dans ces conditions, la sublimation, qui n'est pas gênée par la concentration des molécules gazeuses, se produit dans les ampoules à — 20°, température très supérieure à celle du condenseur ; aucune trace de vapeur d'eau gênante pour le fonctionnement de la pompe à l'huile ne peut arriver jusqu'à elle puisque la pompe mécanique employée ne peut dans ce système atteindre une pression plus basse que celle de saturation de vapeur de la glace (20 *g*).

Les deux pompes sont, en effet, reliées entre elles par une tuyauterie en caoutchouc à vide, aussi courte, aussi peu coudée et aussi large que possible : on sait que la résistance à l'écoulement du fluide est, en effet, aux pressions utilisées, non négligeable du fait de ces facteurs puisque l'écoulement s'effectue dans des conditions intermédiaires à l'écoulement moléculaire des très basses pressions et à l'écoulement turbulent des hautes pressions. Un indicateur à vide, du type tube à décharge, relié à un transformateur amorti de 1.500 volts est branché latéralement sur la tuyauterie : le vide que l'on doit obtenir est jugé satisfaisant à l'extinction.

Les ampoules sont fixées au condenseur par des tétines de caoutchouc à vide situées à la partie inférieure de l'appareil et non disposées en hérisson, ce qui n'aurait pas permis de maintenir les ampoules dans un bain réfrigérant. Avant fixation sur les tétines, le coton qui bouche les ampoules est enlevé en raison de la résistance considérable qu'il apporte à l'écoulement de la vapeur d'eau

dans le vide : les risques de contamination du contenu des ampoules et du manipulateur sont, en effet, très réduites. Les joints, verre caoutchouc et caoutchouc métal, sont effectués à l'huile de ricin qui permet un démontage facile des ampoules, sans aucun danger de rupture.

Schéma de principe de l'appareil à dessiccation.

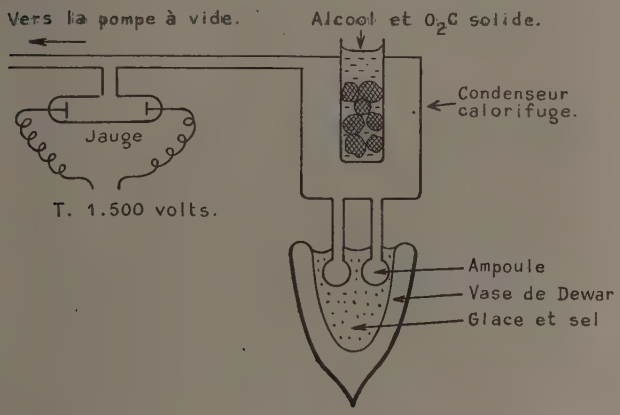


Fig. 1.

Conduite de la dessiccation. — On amène d'abord le condenseur à sa température de fonctionnement, puis on met le moteur qui commande la pompe mécanique en marche et on monte les ampoules vides.

Lorsque le vide suffisant est obtenu, on remplace les ampoules de démarrage par les ampoules à dessécher grâce à des pinces amovibles que l'on place sur les tétines de caoutchouc ; on effectue l'opération ampoule par ampoule, chacune n'étant ajoutée qu'après retour au vide du système afin d'éviter une longue recherche ultérieure de fuites d'air. Les ampoules en place sont maintenues pendant toute la durée de montage des ampoules restant dans un bain à — 70° ; celui-ci sera remplacé, aussitôt après retour au vide pour la dernière ampoule, par un bain à — 20°, obtenu par un mélange en proportions correctes de glace pilée et de sel : c'est alors seulement que la dessiccation commence.

Après deux heures en moyenne le produit est sec : on laisse la dessiccation se poursuivre pendant une heure encore mais à la température de la pièce, afin d'éliminer une partie de l'humidité résí-

duelle par ce chauffage supplémentaire. Il reste encore à sceller les ampoules au chalumeau, sans briser le vide.

La pulpe d'organe ainsi desséchée est poreuse, très hygroscopique et le retour en suspension effectué à l'aide d'une quantité d'eau distillée égale à celle du liquide mis originellement dans l'ampoule est instantané.

L'arrêt de la pompe est suivi de l'enlèvement immédiat d'un tube de verre scellé, sans quoi l'huile remonterait de la pompe dans le condenseur ; les autres tubes scellés sont enlevés ensuite. Le condenseur est lavé par circulation d'eau et séché (par air comprimé ou à l'étuve) ; il est prêt pour un nouvel emploi.

Appréciation de la culture cutanée locale chez le lapin

L'étude des substances actives contre le virus historique est difficile au cours de la maladie générale du cobaye, animal utilisé pendant longtemps pour la conservation et l'isolement des souches : les résultats obtenus sont décevants et, de plus, il faut utiliser un nombre d'animaux relativement grand (23).

La réaction cutanée locale au contraire fournit un procédé extrêmement simple et élégant, qui nécessite un nombre beaucoup plus restreint d'animaux et qui, par suite, est particulièrement adapté à une étude préliminaire destinée au repérage rapide des substances dignes d'intérêt. La lecture directe d'une réaction est parlante pour un œil exercé car il est facile d'étudier la culture des Rickettsies au point d'inoculation.

Initialement pratiquée par H. Plotz (24), puis par P. Giroud et H. Plotz sur le cobaye (25), l'injection intradermatique s'est montrée rapidement utilisable pour l'étude des produits virulents (26), mais de ce point de vue c'est le lapin qui est l'animal de choix (27).

Avec les doses habituellement utilisées, les lésions érythémateuses, nodulaires ou même nécrotiques, avec épaississement et infiltration par les polynucléaires du derme moyen et profond où on note des signes de nécrose cellulaire (28) (29) débutent au 3-4^{e} jour et durent jusqu'au 8^{e} jour ; au 9^{e} jour, on observe une desquamation furfuracée, puis la peau devient glabre et, bientôt, les poils repoussent (souvent plus vite au point inoculé que sur la peau voisine). Ces lésions, spécifiquement inhibées par les sérums anti-homologues (ce fait étant à l'origine du test de séro-protection) (27) sont d'autant plus intenses que les doses sont plus élevées (30), elles permettent donc un véritable dosage de virus typhiques.

Il est intéressant de noter que c'est le lapin, animal peu sensible vis-à-vis de la maladie générale, qui fait les réactions locales les

plus nettes ; c'est exactement l'inverse pour le cobaye ; ceci a fait dire à Giroud que « la sensibilité locale est l'inverse de la sensibilité générale » (31).

Toutefois, pour obtenir un dosage correct dans la peau du lapin, il importe de choisir un animal qui ait un derme suffisamment épais pour empêcher la diffusion de la suspension virulente liquide ; la peau doit aussi être sans taches car celles-ci rendent difficiles les lectures. Il faut aussi choisir des zones d'inoculation correctes : la peau du dos, de chaque côté de la colonne vertébrale étant la meilleure car la moins sujette à des contaminations bactériennes. Le lapin doit être rasé 24 heures au préalable pour éviter des phénomènes d'irritation, dus à la tondeuse spéciale, et les points d'inoculation doivent être distants de plusieurs centimètres si on ne veut pas avoir un chevauchement des nodules (28).

On apprécie la présence ou l'absence de nécrose, le nodule dont on mesure soigneusement l'épaisseur ou plissement et le diamètre : une formule simple nous donne alors le volume de la lésion (r^2/h), et l'érythème.

Le produit thérapeutique étant injecté dans la peau du flanc, du côté opposé (ou administré par ingestion à la sonde) on appréciera les réactions comparativement à des témoins non traités, l'ensemble de l'expérimentation étant réalisé sur une race et un lot homogènes de lapins : on peut ainsi se rendre compte de la diffusion du produit et de sa toxicité, d'une part, de son efficacité, de l'autre (32).

Recherche des anticorps agglutinants

Apprécier localement la culture des Rickettsies et les modifications de cette dernière sous l'influence des diverses substances testées ne nous a pas paru suffisant : il était aussi du plus grand intérêt de chiffrer la réponse spécifique générale de l'organisme animal à l'introduction des Rickettsies et de noter ses variations au cours des essais de produits destinés éventuellement à la prophylaxie : il fallait donc mesurer le développement des anticorps.

Pour cela nous avions besoin d'un test pratique extrêmement spécifique, mais qui devait aussi être simple puisque l'expérimentation devait, pour avoir quelque valeur, porter sur un nombre relativement élevé d'animaux : il nous a semblé que l'agglutination des Rickettsies répondait étroitement à ces critères, d'autant qu'il a été antérieurement établi qu'elle permet d'apprécier les quantités de virus qui ont été réellement présentes dans un organisme donné, soit qu'elles y aient été introduites en une seule fois, sans possibi-

lité ultérieure de multiplication, comme c'est le cas d'un virus tué par le formol ; soit qu'on ait inoculé un virus vivant dont l'agglutination permet alors d'apprécier indirectement la multiplication (33).

La technique choisie est celle de l'agglutination microscopique des Rickettsies, utilisés depuis 1942 au Service des Rickettsies de l'Institut Pasteur de Paris (33) (34) en voici le résumé :

Les suspensions de *R. prowazeki* sont obtenues au départ des cultures pulmonaires, sur souris de préférence. A la phase maxima de culture (4e ou 5e jour) les animaux sont sacrifiés, le poumon prélevé est broyé au broyeur de verre, dilué en eau physiologique, formolée à 2 o oo et légèrement tamponnée, à raison d'un poumon de souris (300 mg.) pour 20 cm³ de liquide. La purification est réalisée par simple décantation en tube de 17 mm., à 4° C pendant 8 jours : après ce temps, les Rickettsies restent seules en suspension. Avant usage, on doit s'assurer d'une concentration suffisante en Rickettsies, celles-ci doivent être bien dispersées : le contrôle en doit donc être effectué au May-Grünwald-Giemsa, préalablement à l'emploi. Les sérums à étudier sont dilués en progression géométrique de raison 2 à partir du 1/10 et, si nécessaire, jusqu'au 1/5.000. On mélange, sur plaque de Kline, une goutte de dilution de sérum et une goutte de suspension : on obtient ainsi des dilutions doubles des dilutions originelles de sérum, du 1/20 au 1/10.000 ; on fait aussi un témoin suspension, en présence d'eau physiologique à la place de sérum. De chacun de ces mélanges, on dispose une goutte sur une lame en commençant, bien entendu, par le témoin-suspension et, ensuite, en continuant par la dilution la plus élevée de sérum pour remonter vers la concentration la plus forte ; la *dimension des gouttes doit être de 5 mm. :* on y parvient facilement par l'utilisation de pipettes Pasteur convenablement étirées sur la veilleuse du bec Bunsen. La lame ainsi préparée est disposée dans une boîte de Petri contenant un peu d'eau qui fait office de chambre humide. La boîte de Petri est conservée 18 heures à la température du laboratoire ; après ce temps, on sèche rapidement la lame à l'étuve à 37° C, on fixe et on colore : le plus simple est d'utiliser à cet effet la technique classique du May-Grünwald-Giemsa ; si un précipité se produit, le lavage rapide dans un mélange à parties égales de xylol et d'alcool absolu en assure la disparition. Les gouttes ainsi colorées sont très nettement visibles sur la lame, ce qui ne serait pas le cas si on se servait d'un produit purifié par centrifugation et remis en suspension dans l'eau physiologique : pour cette raison, la décantation simple est préférable ; elle assure également une bien meilleure dispersion et une conservation prolongée de l'antigène (pendant des semaines à + 4° C) : les suspensions ne doivent plus être utilisées lorsqu'apparaît une

agglutination spontanée dans le témoin. Le contrôle de l'agglutination est effectué au microscope à l'immersion, et non à sec car des précipités fins pourraient alors être pris pour des Rickettsies : si l'agglutination est positive, on voit très nettement de gros amas rickettsiens et il est facile de déterminer le taux limite par lequel on exprime quantitativement le résultat.

Ce procédé d'agglutination microscopique est beaucoup plus simple que celui proposé initialement par Weigl (35), qui, le premier, pratiqua la microagglutination des Rickettsies et dont la technique mérite donc un rappel historique : les suspensions antigéniques de cet auteur étaient obtenues au départ du pou ; c'est assez dire le prix de revient élevé d'une méthode qui employait un antigène produit en si faible quantité sur chaque insecte à la suite d'une manipulation toujours pénible, le mélange virus-sérum était effectué sur lamelle avec des anses de platine ou des pipettes très fines ; la lamelle était alors saisie par des pinces et retournée sur une lame mouillée de paraffine liquide et présentant une cavité de peu d'épaisseur qui réalisait la chambre humide où la préparation séjournait 24 heures ; la méthode dans son ensemble était délicate et les antigènes devaient être d'un haut degré de purification car la lecture était effectuée sur fond noir à l'ultra-microscope : même au départ des cultures pures de l'intestin du pou, une telle pureté était difficile à obtenir.

Chez le lapin, les sérums examinés ont été prélevés au 10e jour, au moment de la stabilisation de la courbe des anticorps agglutinants de cet animal (36).

Cette technique microscopique a été préférée aux techniques macroscopiques en tubes, beaucoup moins sensibles de l'avis unanime des expérimentateurs des Rickettsies, et à l'agglutination capillaire (37). La fixation du complément, elle-même, qui révèle aussi les anticorps témoins d'une infection récente, a été rejetée car le maximum des courbes y est toujours plus tardif, un temps plus long est ainsi requis pour l'expérimentation, et, surtout, il est impossible d'établir par cette méthode de véritables archives (puisque le phénomène ne peut être observé qu'une fois et, seulement par un seul expérimentateur) ; il est au contraire facile de conserver les lames des agglutinations de façon indéfinie et sans aucune précaution spéciale. Enfin, les quantités d'antigène et de virus utilisées pour la fixation sont toujours beaucoup plus grandes et la technique, plus lente, est d'un étalonnage préalable très délicat.

La réaction de Weil-Felix qui fait appel au Proteus OX19, et n'est qu'une para-agglutination (38) (39) n'a pas été envisagée en raison de son manque de spécificité ; puisque les anticorps anti-Proteus et anti-Rickettsiens sont distincts (40).

Schéma de micro-agglutination.

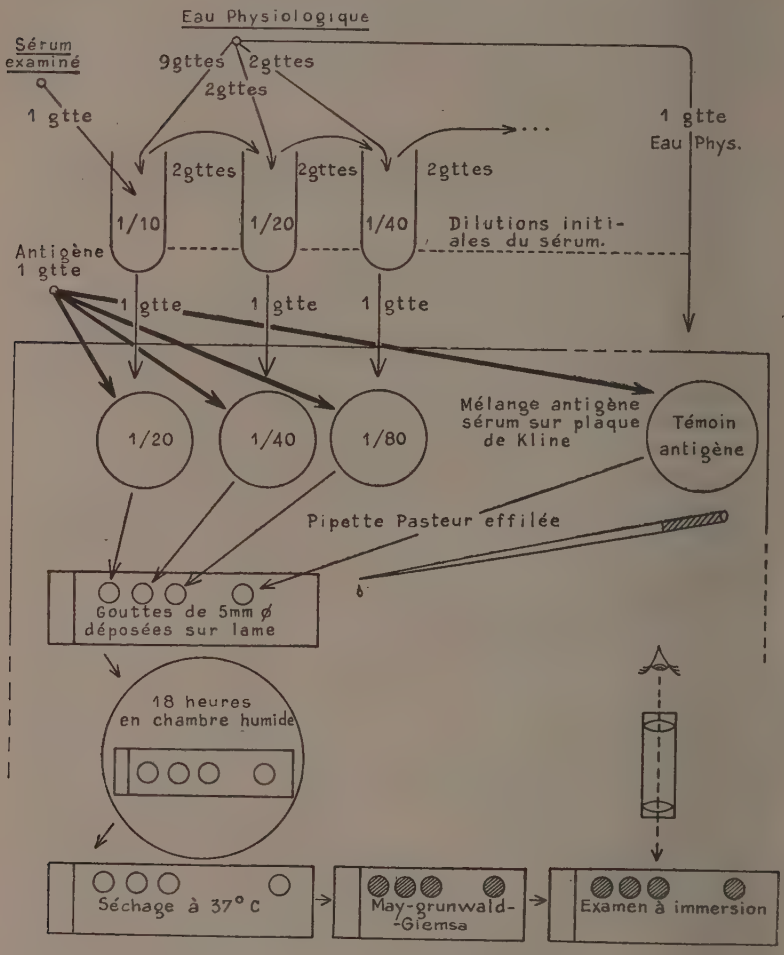


Fig. 2.

Expérimentation et résultats.

Bon nombre des produits essayés sont déjà connus en médecine pour leur activité thérapeutique : ce sont, par exemple des antipaludiques comme l'Altébrine, l'alun, Malocide, produit 2616 R. P.,

produit 3341 R. P., etc., des Trypanocides comme la Suramine, la Tryparsamide, des substances anti-infectieuses comme les Sulfamides, des composés doués d'une activité antivirale comme l'Anthiomaline active sur la maladie de Nicolas-Favre ; produit 2836 enfin connu pour son action sur les Richettsie. Les doses en ont été données par kilogramme de poids.

Cet emploi d'antipalustres contre les Rickettsies a été tenté parce qu'on les soupçonnait d'avoir une action contre le Toxoplasme : on sait, en effet, qu'il existe entre les deux types d'affection des analogies étroites, cliniques, anatomiques et biologiques (41) mais aussi des analogies thérapeutiques (communication personnelle de P. Giroud) : on sait en effet que des produits antirickettsiens, comme les antibiotiques, exercent sur le Toxoplasme une activité indéniable, aussi bien sur les animaux de laboratoire qu'en pathologie humaine (42).

Lorsque de nouvelles substances ont été testées, par exemple le produit 2975, A, B, etc..., il s'agissait de substances voisines chimiquement de composés actifs sur les Rickettsies. Les antibiotiques et les sulfamides ont servi uniquement de terme de comparaison pour apprécier l'efficacité des autres composés. Tous ces médicaments ont été ordinairement administrés par la voie sous-cutanée : dans quelques cas pourtant, nous avons employé la voie buccale qui s'est alors montrée constamment moins effective, ainsi qu'il est facile de s'en rendre compte en comparant les nos 11 et 22 ou les nos 40 et 42 ou encore 43 et 44.

Au cas d'utilisation de la voie orale, on s'est servi d'une sonde, de façon à ce que la dose absorbée puisse être exactement connue. Les animaux ont été suivis chaque jour et leurs réactions locales mesurées : le plus grand volume des nodules est survenu en général au 4e-5e jour.

Les échantillons de sang destinés à l'agglutination microscopique des Rickettsies ont été prélevés dans la veine marginale de l'oreille, non seulement au 10e jour mais aussi, à l'origine, avant l'inoculation des animaux : toutefois, lorsqu'on s'est aperçu de la grande régularité des anticorps agglutinants dans leur taux limite avant l'inoculation, la saignée préalable fut purement et simplement supprimée : les lapins neufs agglutinent tous au 1/10 ou 1/20.

Essais préliminaires sur le lapin

Nous avons utilisé près de 150 lapins. Les animaux employés pour les expériences avaient, autant que possible le même poids (aux environs de 2.500 g.), la même couleur et surtout le même type de peau ; la mesure de l'épaisseur de celle-ci étant effectuée au pied

à coulisse; les chiffres moyens étaient de l'ordre du millimètre. L'épaisseur de la peau est, en effet, un facteur d'une extrême importance, elle constitue la base réelle de l'expérience et de l'expérimentation puisque celle-ci repose toute entière sur la mesure du nodule.

Le virus inoculé était préparé juste avant usage : les ampoules de poumon de lapin desséché, après avoir été ouvertes, étaient remises en suspension au volume initial en eau distillée (0 cm³ 5) et diluées ensuite en liquide conservateur.

Nous avons employé pour l'inoculation intradermique les doses de 5 mg., 10 mg. et 20 mg. de poumon : ce fut le côté gauche de l'animal qui fut constamment infecté, les nodules étant espacés de 4 cm. les uns des autres.

Le traitement, commencé à peu près 1/2 heure après l'inoculation du virus, et de l'autre côté du corps, a presque toujours utilisé la voie sous-cutanée.

Note. — Les doses thérapeutiques utilisées sont notées dans les tableaux. Elles ont été exclues du texte pour sa simplification.

Produit 2836 (*Bis*-(*p*-nitrophényl)-1-1 trichloro-2-2-2 éthane). — Est soluble dans l'huile par chauffage. Par conséquent cette solution est utilisée excepté le n° B 743 (injecté avec une suspension dans 10 cm³ d'eau physiologique avec 0 g. 1 environ de gélatine et stérilisé dans l'eau bouillante pendant 10 minutes). Lors de l'utilisation en huile d'olive neutralisée, la stérilisation est achevée par un chauffage à 150° C environ après dissolution.

Ce produit est toujours utilisé par la voie sous-cutanée à la dose de 10 cm³ dans le flanc opposé.

Résultats. — Le produit 2836 a donné des résultats positifs considérables contre les Rickettsies lorsque le dosage était égal ou supérieur à 40 mg./kg. Les lapins n^{os} 758 et A 588 peuvent apparaître en contradiction : 80 mg./kg. 2 fois par jour pendant 4 jours, semble être moins effectif que 80 mg./kg. une fois par jour pendant 3 jours. Cependant, s'ils sont considérés en comparaison avec témoin, ils montrent une différence notable.

Le lapin n° A 588 a montré des nodules beaucoup moins importants que son témoin qui a développé également un centre nécrotique. Ceci se produit également avec les anticorps.

Le lapin n° B 758 a montré respectivement un volume moindre et des anticorps plus bas que son témoin.

Ces différences peuvent être expliquées par le fait que dans les deux cas l'inoculation a été faite à partir de deux poumons de lapins différents conservés par des dessiccations différentes ; d'autre part, par les différences physiques existant entre les animaux.

Le produit fut bien toléré.

Produit 2975 (*Bis*-(*p*-amino-phénol)-1-1 éthane). — Dissous et stérilisé par chauffage à 110° C dans 10 cm³ d'huile d'olive neutralisée, le produit a été administré par voie sous-cutanée.

Résultat. — Efficacité remarquable sur le nodule par comparaison avec le témoin, absence de nécrose ; les titres des anticorps sont également extrêmement éloignés dans le témoin et dans le traité de sorte que cette substance est retenue pour les essais ultérieurs.

Produit C (Chlorhydrate de *bis*-(*p*-aminophényl)-1-1 pentane). — Inoculé par voie sous-cutanée. Dissous en 10 cm³ d'eau physiologique stérilisée dans l'eau bouillante neutralisée par l'adjonction de bicarbonate de soude.

Résultats. — Aucune action.

Produit G (*Bis*-(*p*-méthoxy-phényl)-1-1 propane). — Inoculé par voie sous-cutanée. Dissous dans 10 cm³ d'huile d'olive neutralisée par chauffage à 150° C pendant quelques minutes.

Résultats. — Une certaine action fut observée.

Produit A (Tétranitro-2-4-2'-4' benzophénone). — Inoculé dans 10 cm³ d'huile d'olive neutralisée, après dissolution et stérilisation par chauffage à 150° C pendant quelques minutes. Difficilement soluble dans une suspension huileuse lourde.

Résultats. — Aucune action.

Produit B (*Bis* (*p*-amino-phényl)-1-1-éthyl-amine chlorhydrate). — Injecté par voie sous-cutanée. Dissous dans 10 cm³ d'eau physiologique pH ajusté au bicarbonate de soude.

Résultats. — Aucune action.

Produit F (*Bis*-(*p*-nitrophényl)-1-1 propane). — Inoculé par voie sous-cutanée dans 10 cm³ d'huile d'olive neutralisée. Dissous et stérilisé par chauffage à 140° C pendant quelques minutes.

Résultats. — Aucune action.

Sulfone mère (Diamino-diphényl sulfone). — Le fer protoxalate joint à ce produit fut reçu en comprimés dans la proportion de 1 à 5. Broyé au mortier et mis en suspension dans 10 cm³ d'eau physiologique. Stérilisé dans l'eau bouillante.

Le lapin n° B 756 fut inoculé par voie sous-cutanée.

Le lapin n° 18 par voie orale.

Résultats. — Aucune action.

Sulfadiazine (2-sulphanilylamino pyrimidine). — Broyé au mortier et mis en suspension dans 10 cm³ d'eau. Dose initiale de 80 mg./kg. Les suivantes furent de 40 mg./kg. toutes les 6 heures.

Le lapin n° 12 par voie sous-cutanée. Stérilisé par l'eau bouillante pendant 10 minutes. Le lapin n° 13 par voie buccale.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Sulfamerazine (4-méthyl-2-sulfanilamido pyrimidine). — Administré par voie sous-cutanée toutes les 6 heures dans 10 cm³ d'eau physiologique. Dissous et stérilisé par ébullition pendant 10 minutes.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Succinylsulfathiazol (*p*-succinyl-amino-phényl-sulfamidothiazol). — Administré par voie sous-cutanée comme une suspension en eau physiologique et stérilisé en eau bouillante pendant 10 minutes.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Sulfaméthazine (Sulphadiméthyl pyrimidine). — Administré par voie sous-cutanée toutes les 6 heures dans 10 cm³ d'eau physiologique stérilisée dans l'eau bouillante pendant 10 minutes.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Sulfaguanidine (*p*-amino-N-guanylbenzènesulphonamide). — Administré par voie buccale dans 10 cm³ d'eau. La première dose fut de 160 mg./kg., les suivantes de 80 mg./kg.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Adiazine (*b*-aminophénylsulfamido-pyrimidine). — Administré par voie buccale dans 10 cm³ d'eau.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Produit 2616 R. P. (*p*-aminobenzène sulfamido-2 pyrimidine). — Administré par voie sous-cutanée, dans 10 cm³ d'eau physiologique. Bain à l'ébullition pendant 10 minutes.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Produit 2633 R. P. (6-sulfamido-2-4-diméthyl pyrimidine). — Administré par voie sous-cutanée, dans une suspension de 10 cm³ d'eau physiologique.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Produit 3341 R. P. (*m*-aminobenzène sulfamido-2 chloro-5 pyrimidine). — Administré par voie sous-cutanée, dissous en solution légèrement alcaline (bicarbonate de soude dans 10 cm³ d'eau physiologique). Bain-marie à l'ébullition pendant 10 minutes.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Produit 4963 R. P. (Amino-2 éthyl-4 *p*-chlorophényl-5 diméthylamino-6 pyrimidine chlorhydrate). — Administré par voie sous-cutanée, dissous dans peu d'eau distillée. Bain-marie à l'ébullition puis addition d'eau physiologique stérile jusqu'à valeur de 10 cm³.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Ganidan (*p*-amino-phényl-sulfanyl guanidine). — Administré par voie buccale dans 10 cm³ d'eau.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Produit 5477 R. P. (Amino-2 isopropylamino-4 (dichloro-3'-4' phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine). — Dissous dans 0 cm³ 3 de diméthylformamide. Bain-marie dans eau bouillante pendant 10 minutes.

Résultats. — Aucune action importante ne fut notée.

Solumédine (*p*-amino-phényl-sulfamido-méthyl pyrimidine). — Administrée par voie sous-cutanée telle que préparée par « Spécia », après addition d'eau physiologique jusqu'à valeur de 10 cm³.

Résultats. — Ces produits du groupe des sulfamides furent testés parce qu'ils avaient déjà été employés en thérapeutique contre les Rickettsies. Cependant, aucune action importante ne fut notée.

Alun (Sulfate double d'aluminium et de potassium). — Inoculé par voie sous-cutanée sous la forme de solution préparée commercialement par Specia. L'eau physiologique fut rajoutée jusqu'à concurrence de 10 cm³ et le pH rectifié par l'adjonction de bicarbonate de soude.

Résultats. — Action insignifiante.

Atébrine (Chloro-6 diéthylamino pentylamino-9 méthoxy-2 acridine). — Inoculé par voie sous-cutanée à la dose de 10 cm³, dissoute en eau physiologique et maintenue 10 minutes en eau bouillante. Le pH est rectifié par l'adjonction de bicarbonate de soude.

Résultats. — Aucune action.

Malocide (Diamino-2-4 (chloro-4'-phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine). — Dissous et stérilisé dans 10 cm³ d'huile d'olive neutralisée. Pour le lapin n° 22, administration orale dans 10 cm³ d'eau physiologique.

Résultats. — Action remarquable sur le volume du nodule beaucoup plus faible que celui du témoin ; absence complète de nécrose ; cependant, le titre des anticorps est peu diminué. Ce produit est retenu pour des essais ultérieurs.

Tryparsamide (Sel de sodium de l'acide N-phénylglycinamide-*p*-arsinique). — La préparation fut utilisée telle que présentée par « Spécia ». Dissoute en eau physiologique, elle est toujours inoculée par voie sous-cutanée à la dose de 10 cm³.

Résultats. — Aucune action ne fut observée.

Suramine (Urée symétrique du métaminobenzoyl-métamino-para-méthyl-benzoyl-1-naphtylamino-4-6-8 trisulfonate de sodium). — Inoculée par voie sous-cutanée, à la dose de 10 cm³. Le produit est dissous en eau physiologique, stérilisée dans l'eau bouillante

pendant 10 minutes. Il semble prometteur mais il est toxique. Les deux lapins sont morts au 11e jour.

Résultats. — Actif mais trop toxique.

Anthiomaline (Antimoniothiomalate de lithium). — Préparée par « Spécia », administrée par voie sous-cutanée dans 10 cm³ d'eau physiologique.

Résultats. — Une certaine activité : le volume des nodules est nettement diminué et il n'y a pas de nécrose, mais le produit est mal toléré : l'animal est malade et perd graduellement l'appétit.

PABA (Acide para-amino-benzoïque). — Dissous dans 10 cm³ d'eau physiologique et additionné d'un peu de bicarbonate pour réduire l'acidité, stérilisé par ébullition pendant 10 minutes.

Résultats. — Une certaine activité.

PHOBA (Acide parahydroxyaminobenzoïque). — Dissous dans 10 cm³ d'eau physiologique et stérilisé par ébullition pendant 10 minutes. Addition d'un peu de bicarbonate de sodium.

Résultats. — Action minime.

Viscosine (Provenant de *Pseudomonas viscosa*). — Stérilisé par l'alcool et dissous dans 10 cm³ d'eau physiologique tamponnée. Dissous en eau tamponnée et stérilisé par ébullition pendant 10 minutes. Inoculation sous-cutanée à la dose de 10 cm³.

Résultats. — Aucune action contre les Rickettsies ne fut observée.

Produit 5337 R. P. (Spiramycine provenant de *Streptomyces* sp.). — Stérilisé par quelques gouttes d'alcool à 90°, puis dissous dans 10 cm³ d'eau physiologique stérile.

Résultats. — Une très forte activité.

Ilotycine (Erythromycine Lilly provenant de *Streptomyces erythreus*). — Dissous d'abord dans quelques gouttes d'alcool à 90°, puis mis dans 10 cm³ d'eau physiologique stérile.

Résultats. — Actif contre les Rickettsies, mais moins que l'auréomycine.

Auréomycine. — Il s'agit de l'auréomycine injectable de « Spécia ». On ajoute la quantité d'eau physiologique nécessaire pour obtenir 10 cm³.

Résultats. — Très grande activité.

Magnamycine. — (C. Pfizer) provenant de *Streptomyces halstedii* et présentée sous forme de comprimés enrobés (Carbomycine). L'enrobement est éliminé par lavage dans l'eau distillée stérile, puis la substance est broyée au mortier de verre et mise en suspension dans 10 cm³ d'eau physiologique stérile également car le

produit n'est pas stérilisé par ébullition. Administration sous-cutanée aux lapins n° 43 et n° 42, et orale au lapin n° 40.

Résultats. — Actifs contre les Rickettsies mais moins que l'auréomycine.

TABLEAU I

Lapins traités.

(N = nécrose).

N°	Produit	Dosage	Volumes des nodules le 5e jour			Anti-corps 10e jour	N° du témoin
			5 mg.	10 mg.	20 mg.		
B 743	2 836	40 mg./kg., 2 jours dans l'eau.	162	200	422	2.560	B 745
B 747	2 836	20 mg./kg., 2 jours dans l'huile.	243	432	852 N	5.120	B 748
B 746	2 836	40 mg./kg., 2 jours dans l'huile.	96	288	578	1.280	B 748
B 752	2 836	80 mg./kg., 2 jours dans l'huile.	576	784	1.300	2.560	B 751
B 758	2 836	80 mg./kg., 3 jours dans l'huile.	0	56	135	640	B 751
A 588	2 836	80 mg./kg., 4 jours 2 fois par jour dans l'huile.	28	60	91	1.280	B 798
3	2 836	160 mg./kg., 4 jours 2 fois par jour dans l'huile.	6	25	180	320	1
26	2 975	80 mg./kg., 4 jours.	0	18	49	160	24
A 595	C	40 mg /kg. 4 jours.	84	144	625	1.280	B 798
8	C	120 mg./kg., 4 jours.	128	275	330	1.280	1
27	G	80 mg./kg., 4 jours dans l'huile.	108	200	220	640	24
B 753	A	40 mg./kg., 2 jours dans l'huile.	250	576	630	2 560	B 751
B 757	A	80 mg./kg., 3 jours dans l'huile.	108	121	200	640	B 751
B 767	A	120 mg./kg., 3 jours.	98	180	525	5.120	B 766
B 754	B	40 mg./kg., 3 jours.	288	364	273	2.560	B 748
21	F	80 mg /kg., 4 jours.	100	242	512	1.280	17
B 756	Sulfone mère	4 mg./kg., 3 jours.	144	180	420	5.120	B 751
18	Sulfone	4 mg./kg., 4 jours par voie buccale.	112	262 N	675 N	2.560	17
12	Sulfadiazine	Init. dose 80 mg./kg., 40 mg./kg., 4 fois par jour, 3 jours.	54 N	144 N	312	640	9
13	Sulfadiazine	Init. dose 80 mg./kg., 40 mg./kg., 4 fois par jour, 3 jours, par voie buccale.	160 N	250 N	390 N	2.560	9
14	Sulfamérazine	40 mg./kg., 4 fois par jour, 3 jours.	30	300	360	1.280	9
15	Succinyl-sulfathiozol	160 mg./kg., 3 jours.	140	270 N	507 N	1.280	9

TABLEAU I *(suite)*.

N°	Produit	Dosage	Volumes des nodules le 5e jour			Anti-corps 10e jour	N° du témoin
			5 mg.	10 mg.	20 mg		
16	Sulfaméthazine	40 mg./kg., 4 fois par jour, 3 jours.	42 N	98 N	112 N	640	9
20	Sulfaguanidine	Init. dose 160 mg./kg., 80 mg./kg., 4 jours par voie buccale.	110	236	360	640	17
33	Adiazine	200 mg./kg., 4 jours par voie buccale.	169	321 N	784 N	2.560	32
34	2 616 R. P.	200 mg./kg., 4 jours.	144	242	392	1.280	32
35	2 633 R. P.	200 mg./kg., 4 jours.	60	180 N	432 N	1.280	32
36	3 341 R. P.	200 mg./kg., 4 jours.	160	270	562	2.560	32
37	4 963 R. P.	20 mg./kg., 4 jours.	144	162	490	1.280	32
39	Ganidan	200 mg./kg., 4 jours par voie buccale.	84	422	562	1.280	32
54	5 477 R. P.	40 mg./kg., 4 jours.	96	144	390	1.280	G 970
B 800	Solumédine	200 mg./kg., 4 jours.	85	300	468	5.120	B 798
7	Alun	40 mg./kg , 4 jours.	16	49	84	1.280	1
A 590	Atebrine	10 mg./kg., 4 jours.	72 N	100 N	236 N	5.120	B 798
A 587	Malocide	12 mg./kg., 4 jours.	10	30	42	640	B 798
2	Malocide	20 mg /kg., 4 jours.	0	42	169	640	1
2	Malocide	20 mg./kg., 3 jours.	84	180	288	640	9
22	Malocide	40 mg./kg., 4 jours par voie buccale.	84	165 N	640 N	1.280	17
B 799	Tryparsamide	80 mg./kg., 4 jours.	135	216	273	2.560	B 798
6	Tryparsamide	200 mg./kg., 4 jours.	105	243	591	5.120	1
A 596	Suramine	40 mg./kg., 4 jours.	49	144 N	150 N	1.280	B 798
4	Suramine	80 mg./kg., 4 jours.	12	30	15	320	1
45	Anthiomaline	2,5 mg./kg., 4 jours.	10	54	108	1.280	41
46	PABA	50 mg./kg , 4 jours.	12	54	128	640	41
31	PHOBA	40 mg./kg., 3 jours.	30	73	165	1.280	28
B 749	Viscosine	20 mg./kg., 2 jours.	49	72	121	5.120	B 748
10	5 337 R. P.	20 mg./kg., 3 jours.	25	25	54	160	9
B 740	Ilotycine	20 mg./kg., 2 jours.	28	84	100	1.280	B 741
B 739	Ilotycine	40 mg./kg., 2 jours.	36	64	78	1.280	B 741
B 770	Ilotycine	40 mg./kg , 3 jours.	0	0	0	1.280	B 766
B 769	Auréomycine	40 mg./kg., 3 jours.	0	18	78	1.280	B 766
43	Auréomycine	40 mg./kg , 4 jours par voie buccale.	28	90	182	320	41
44	Auréomycine	40 mg./kg., 4 jours.	0	0	0	80	41
40	Magnamycine	20 mg./kg., 4 fois par jour, 4 jours par voie buccale.	73	156	490	1.280	41
42	Magnamycine	15 mg./kg., 3 jours.	18	72	135	240	41
53	Magnamycine	40 mg./kg., 4 fois par jour, 4 jours.	0	0	0	320	G 970

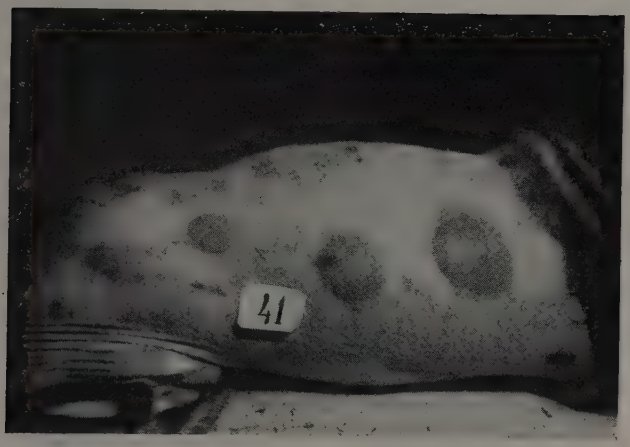


Fig. 1. — Lapin témoin.

Fig. 2. — Lapin traité avec Magnamycine,
20 mg./kg. 4 fois par jour, pendant 4 jours, par voie buccale.

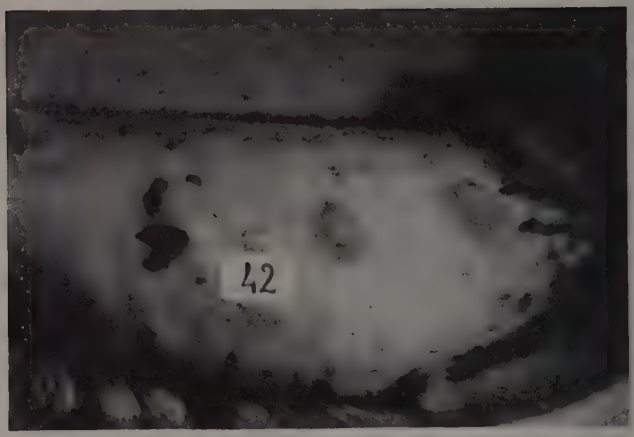


Fig. 3 — Lapin traité avec Magnamycine.
10 mg./kg. 4 fois par jour, pendant 4 jours, par voie sous-cutanée.

Fig. 4. — Lapin traité avec Magnamycine.
40 mg./kg. 4 fois par jour, pendant 4 jours, par voie sous-cutanée.

Fig. 5. — Lapin traité avec Auréomycine.
40 mg./kg. pendant 4 jours, par voie buccale.

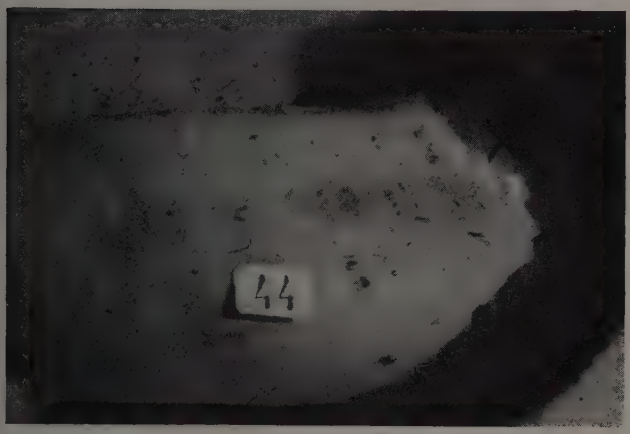


Fig. 6. — Lapin traité avec Auréomycine.
40 mg./kg. pendant 4 jours, par voie sous-cutanée.

Lapin 83.

Côté gauche

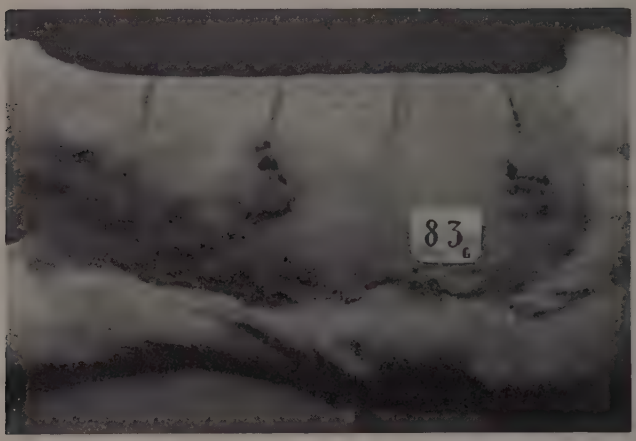


Fig. 7. — Volumes des nodules au 2e jour. Produit 2836 : 42. Témoin : 720 (nécrose). Produit 2975 : 36. Témoin : 781 (nécrose).

Côté droit

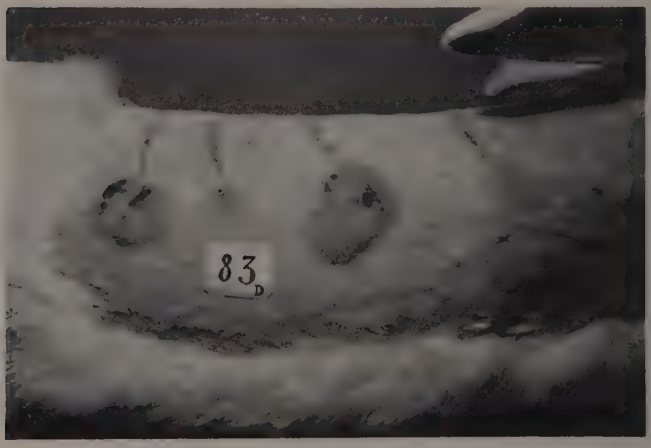


Fig. 8. — Volumes des nodules au 2e jour. Malocide : 72. Témoin 1080 (nécrose). Produit G : 45. Témoin : 945 (nécrose).

Lapins témoins.

N°	Volume des nodules (5e jour)			Anticorps 10e jour
	5 mg.	10 mg.	20 mg.	
B 741	162	546 N	455 N	5.120
B 745	200	312	392	1.280
B 748	25	181	562 N	1.280
B 751	484 N	528 N	422	5.120
B 766	81	253	294	5.120
B 798	180	422 N	567 N	2.560
1	30	25	160 N	1.280
9	112 N	243 N	363 N	1.280
17	140 N	202	490 N	1.280
24	72	98	262 N	1.280
28	84	202	546	1.280
32	112	262	397	2.560
41	37	118 N	504 N	1.280
G 970	30	455	546	1.280

Note. — Les photos qui ont été prises concernent les lapins traités avec des antibiotiques de comparaison connus pour leur action antirickettsienne : Auréomycine, Magnamycine (S. Wong, G. Pfizer Laboratory, non publié), afin de montrer la précision du test cutané dont il est facile de voir la fidélité par rapport aux méthodes des autres chercheurs.

L'activité des produits a été jugée :

1) sur la réaction cutanée locale, sa présence ou son absence, la taille des nodules, la nécrose éventuelle ;

2) sur le titre des anticorps sériques, apprécié par comparaison avec les témoins non traités.

Pour les raisons exposées au début de ce travail, les antibiotiques ont été, par avance, exclus des essais ultérieurs.

Les synthétiques ont montré une activité antirickettsienne plus ou moins évidente selon le corps considéré : le produit 2836, la Suramine, la substance G, le produit 2975, l'Anthiomaline, le Malocide, le PABA et le PHOBA.

Quatre seulement de ces produits ont été retenus : le produit 2836, le produit G, le produit 2975 et le Malocide. Parmi les autres, la Suramine et l'Anthiomaline se sont révélées trop toxiques à la dose efficace tandis que le PABA et le PHOBA ont été déjà étudiés par d'autres chercheurs (par exemple : 43, 44, 45, ...).

Produit 2836. — A la dose de 80 mg. par kilogramme et par jour, pendant 3 jours ; on a obtenu des réactions cutanées locales

de 0-56-135 et le titre des anticorps sériques était de 640 ; chez le témoin, les volumes des nodules donnent 484 avec nécrose, 528 avec nécrose, 422 avec nécrose ; le titre des anticorps agglutinants est de 5.120.

A la dose de 160 mg. par kilogramme, 2 fois par jour, pendant 4 jours, les volumes des nodules étaient de 6-25-180, le titre des anticorps de 320 tandis que le témoin donnait respectivement 30-25-160 et nécrose pour les nodules et un titre des anticorps de 1.280 (ce témoin avait une peau trop mince, cause d'une moins bonne localisation ; cependant, le taux limite des anticorps permet de se faire une idée de la culture des Rickettsies, nettement plus riche que chez le traité).

Produit 2975. — A la dose de 80 mg./kg. par jour, pendant 4 jours ; les volumes des nodules : 0-18-49 ; le titre des anticorps : 160. Témoin : volumes des nodules : 72-98-262 et nécrose. Les anticorps 1.280.

Malocide :

Dose de 20 mg. kg. et par jour, pendant 3 jours. Volumes des nodules : 84-180-288. Anticorps : 640.

Témoin : Volumes : 112 (nécrose), 243 (nécrose), 363 (nécrose). Anticorps : 1.280.

Dose de 20 mg./kg. et par jour, pendant 4 jours. Volumes des nodules : 0-42-169. Anticorps : 640.

Témoin : Volumes : 30-25-160 (nécrose). Anticorps : 1.280.

Substance G :

Dose de 80 mg./kg. et par jour, pendant 4 jours. Volumes : 108-200-220. Anticorps : 640.

Témoin : Volumes : 72-98-262 (nécrose). Anticorps : 1.280.

Ce dernier produit s'est montré le plus faiblement antirickettsien parmi les 4 retenus.

Essais complémentaires sur souris

Il n'y a pas que la voie intradermique qui puisse donner lieu à une culture locale des Rickettsies du typhus épidémique, nous avons vu aussi que la souche HSP donnait une culture abondante dans le poumon de souris : cette voie peut être aussi utilisée pour résoudre les problèmes de chimiothérapie antirickettsienne (46) ; elle permet également l'étude de la diffusion et de la toxicité de ces substances, celles-ci étant inoculées par voie sous-cutanée, donc à distance, ainsi que de leur effet thérapeutique. On peut apprécier non seulement la durée de survie des animaux, mais encore, par frottis coloré au Macchiavello, compter les Rickettsies ; on peut

aussi doser en retour le virus pulmonaire dans la peau des lapins.

Nous avons employé des souris blanches ordinaires, d'un poids voisin de 25 g. Le produit virulent a été préparé comme celui destiné aux lapins, à ceci près que l'on s'est servi de poumons de souris secs et non de poumons de lapin, dans le but d'éviter des réactions non spécifiques aux protéines étrangères : chaque ampoule contenait ici 75 mg. de poumon ; la dilution finale était réalisée dans 1 cm^3, ce qui assurait, avec la seringue employée, 50 gouttes de façon constante.

Chaque souris, anesthésiée à l'éther, recevait 5 gouttes, soit 7 mg. 5 de poumon (1/40 de l'organe). Deux ampoules étant nécessaires pour l'inoculation d'une série de souris, le contenu en était mélangé avant usage de façon à avoir un produit homogène.

Comme la médication devait être davantage prophylactique que thérapeutique on commençait le traitement 24 heures avant l'inoculation et on le poursuivait le jour de l'inoculation et les 2 jours suivants seulement ; l'administration sous-cutanée des composés testés était donc effectuée au total en 4 fois : les inoculations, réalisées sous la peau du dos, comportaient parfois, comme solvant des substances essayées, de l'huile d'olive neutralisée, à la dose de 0 cm^3 25.

Le cinquième jour de l'inoculation, toutes les souris étaient sacrifiées et les poumons examinés microscopiquement. La partie la plus hépatisée, toujours la plus riche en Rickettsies, était prélevée ; le frottis effectué sur lame à ses dépens, coloré au Macchiavello, était examiné à l'immersion : l'activité des produits se trouvait ainsi appréciée, dans un premier temps, par la richesse en Rickettsies des frottis de poumon. Les essais ont porté sur deux séries de souris toutes absolument comparables à la fois par la race et le poids, le moment où elles ont été sacrifiées, etc. Les résultats obtenus sur les 2 séries ont été homogènes et, par suite groupés.

Les souris contrôles montrent une culture massive des Rickettsies dont la numération est absolument impossible.

Produit 2836. — Les souris ont reçu 200 mg./kg., 24 heures avant inoculation, le jour de celle-ci et les deux jours qui ont suivi : les Rickettsies sont très peu nombreuses, la numération est assez facile dans le champ. Dans un cas (souris n° 516), on n'a pu voir aucune Rickettsie.

Produit 2975. — A la dose de 50 mg. kg. dans les mêmes conditions que ci-dessus, le nombre moyen des Rickettsies est un peu plus élevé qu'avec le produit 2836 sur les frottis.

Malocide. — Les souris qui ont reçu 25 mg. kg., toujours selon le même protocole, ont un nombre moyen de Rickettsies par champ nettement plus élevé que les précédents.

Tableau II

Souris, première série.

Produit	N°	Rickettsiæ (frottis poumons)	Observations macroscopiques des poumons
Témoin	S 489	++++++	Très peu congestionnés
	S 490	++++++++	En partie hépatisés
	S 491	++++	Peu congestionnés et hépatisés
	S 492	+++	Hépatisés
2836 200 mg./kg.	S 493	±	Congestionnés
	S 494	±	Congestionnés
	S 495	±	Congestionnés
	S 496	+	Congestionnés
2975 50 mg./kg.	S 497	+	Œdémateux
	S 498	±	Congestionnés
	S 499	±	Congestionnés
	S 500	+	Congestionnés
Malocide 25 mg./kg.	S 501	+++	Œdémateux
	S 502	++	Hépatisés
	S 503	++	Hépatisés
	S 504	±	Œdémateux
G 80 mg./kg.	S 505	++++	En partie hépatisés
	S 506	+	Congestionnés
	S 507	+++	En partie hépatisés
	S 508	+++	En partie hépatisés

Souris, deuxième série.

Produit	N°	Rickettsiæ (frottis poumons)	Observations macroscopiques des poumons
Témoin	S 509	+++++++	Œdémateux
	S 510	++++	Congestionnés
	S 511	+++++	En partie congestionnés
	S 512	++	Congestionnés
2836 200 mg /kg.	S 513	±	Peu œdémateux
	S 514	±	Œdémateux
	S 515	±	Œdémateux
	S 516	0	Normal
2975 50 mg./kg.	S 517	+	Peu congestionnés
	S 518	±	Œdémateux
	S 519	+	Œdémateux
	S 520	++	En partie hépatisés
Malocide 25 mg./kg.	S 521	++	Hépatisés
	S 522	+	En partie congestionnés
	S 523	±	Peu hépatisés
	S 524	+	Congestionnés
G 80 mg./kg.	S 522	++	En partie hépatisés
	S 526	+	Peu congestionnés
	S 527	+++	Hépatisés
	S 528	++	Congestionnés

Substance G. — 80 mg./kg. et même processus thérapeutique : le nombre des Rickettsies est considérable mais beaucoup moindre que chez les témoins.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus chez le lapin sont donc confirmés par ceux obtenus sur les deux séries ultérieures de souris et le classement ci-dessus nous donne une idée de leur activité décroissante.

Essai final chez le lapin

Afin d'apprécier quantitativement la virulence des poumons de souris, un dosage des différentes catégories du second lot a été effectué dans la peau du lapin.

Le nombre des souris pour les contrôles aussi bien que pour les produits testés était de 4 : les 4 poumons correspondant à un groupe ont donc été broyés ensemble au mortier, dilués de même façon en liquide conservateur et inoculés au lapin par voie intradermique, à la dose de 0 cm^3 2 de la dilution, ce qui correspondait à 20 mg environ de poumon de souris frais, donc nettement plus virulent que le poumon de conservation ; cette dose était énorme.

La disposition des points d'inoculation dans la peau des lapins pour le test final était la suivante :

Côté gauche	Côté droit
Produit 2836	Malocide
Témoin	Témoin
Produit 2975	Produit G
Témoin	Témoin

Cette disposition a été adoptée afin de permettre la comparaison du groupe témoin et des groupes traités dans le même territoire cutané. En raison de son importance 2 lapins ont servi à ce test, afin d'obtenir une plus grande précision et d'éviter toute cause de variation individuelle possible. Les résultats sont les suivants :

Lapin 84. — *Volumes des nodules au 2e jour :*

Produit 2836 : 20	64. Malocide
Témoin : 787 (nécrose)	840 (nécrose). Témoin
Produit 2975 : 25	42. Produit G
Témoin : 784 (nécrose)	728 (nécrose). Témoin

Aucune lecture n'a été pratiquée au 4e jour pour le lapin n° 83 déjà mort à ce moment, du fait de la toxicité générale des doses massives inoculées. Le lapin n° 84 ayant survécu jusqu'au 5e jour, la lecture a pu être pratiquée au 4e jour et elle a donné les résultats suivants :

Volumes des nodules au 4e jour :

Produit 2836 : 0	100. Malocide
Témoin : 900 (nécrose)	960 (nécrose). Témoin
Produit 2975 : 0	42. Produit G
Témoin : 735 (nécrose)	784 (nécrose). Témoin

Si on compare les mesures au 2e et au 4e jour, on ne constate qu'une différence légère pour les témoins (en moyenne, très faible augmentation de volume) ; pour les produits 2836 et 2975, il y a eu disparition complète des nodules ; pour le produit G, leur volume est resté constant, pour le Malocide, il y a eu une petite augmentation : le volume final reste très faible, comparé à celui des témoins.

Discussion des résultats du test final

Lors de la lecture, à la 24e heure, les réactions, du type précoce, sont dues, de façon prépondérante, à la toxicité des Rickettsies et, par suite, traduisent directement les quantités de virus réellement inoculées : à ce moment, en effet, la culture locale n'a pas encore eu le temps de se produire.

Il n'en va pas de même au 4e jour, les Rickettsies vivantes se sont alors multipliées et l'intensité des réactions mesure exactement leur culture : à ce stade tardif, la quantité initialement

injectée joue, certes, un rôle, mais la relation entre cette dose et le nodule est loin d'être aussi nette : une réaction nécrotique précoce n'aura pas évolué, en raison de la mort des tissus, tandis qu'une réaction originellement peu marquée, due à une dose plus faible, aura donné lieu à un développement considérable : les différences entre les deux lésions se seront ainsi atténuées.

On peut donc dire que, si la réaction précoce mesure la quantité inoculée (au-dessus d'une certaine dose relativement forte), la réaction tardive mesure la culture ultérieure : elle apprécie la capacité des Rickettsies à se multiplier et décèle la présence de quantités trop faibles pour donner une réaction initiale.

A la lumière de ces faits, nous pouvons interpréter les résultats précédents.

Témoin. — La dose initiale énorme de virus est responsable de la nécrose qui empêche l'augmentation ultérieure du volume des nodules.

Produits 2836 et 2975. — La réaction initiale très faible par rapport au témoin et l'absence de culture ultérieure permettent de conclure à l'efficacité maxima de ces deux produits.

Malocide et substance G. — La très faible réaction précoce montre une très petite quantité de Rickettsies par comparaison au témoin. La lésion tardive est en léger accroissement pour le Malocide, sans changement pour le produit G : on peut donc conclure à une très bonne efficacité, inférieure cependant à celle des deux composés précédents.

Récapitulation et Conclusion.

Au cours des trois types d'expériences, avec les produits utilisés, la culture des Rickettsies a été entravée par rapport aux témoins. Aucun facteur accidentel, étranger à l'activité propre de ces substances ne peut être invoqué, puisque les variations expérimentales ont été étroitement contrôlées : cette activité existe donc.

Bien que les corps précédents ne puissent éliminer totalement les Rickettsies, certains d'entre eux, au moins, peuvent contrôler leur prolifération dans des organismes inoculés au cours des expériences avec des doses énormes. Dans les conditions naturelles de la contamination humaine, il n'en serait pas ainsi : les doses infectantes seraient beaucoup plus réduites ; aussi doit-on pouvoir utiliser ces substances dans un but prophylactique.

Enfin, ces composés laissent se développer des anticorps dans les organismes infectés : leur niveau est toujours moins élevé que chez les témoins mais leur présence est constante.

Au cours d'une épidémie de typhus, il est nécessaire de briser le cycle homme-pou-homme : cela peut être obtenu par les insecti-

cides, comme le DDT, etc., mais aussi par la stérilisation des germes dans l'organisme, à un moment où leur culture est encore au tout début et bien loin d'être massive : dans de tels cas, les propriétés antivirales des composés employés n'ont pas besoin d'être très puissantes : ce qui importe, c'est que leur action soit mise en œuvre le plus précocement possible, au moment même de l'infection. Les quatre produits testés nous semblent posséder les propriétés requises et, pour cela, ils exigent des recherches plus poussées en vue de leur usage prophylactique précis.

Résumé

Nous avons essayé d'obtenir une substance douée d'une activité prophylactique contre le typhus épidémique ; en ce sens, les propriétés anti-rickettsiennes de différentes substances ont été étudiées par l'intermédiaire :

1) *Du test cutané sur le lapin*, on a noté :

a) la présence ou l'absence de nodule,

b) leur volume,

c) la présence ou l'absence de nécrose,

mais, à côté de ces réactions cutanées locales, la réaction générale de l'organisme ainsi que l'intensité de la culture ont été appréciées par la mesure du titre agglutinant spécifique des sérums.

2) *Du test sur la souris, inoculée par voie i.n. :*

ici la quantité des Rickettsies morphologiquement typiques a été appréciée sur frottis coloré au Macchiavello.

3) *Lors du test confirmatif sur lapin :*

on a noté la réaction cutanée locale comme précédemment, mais après inoculation des poumons des souris utilisés dans l'expérience n° 2. On peut se rendre compte de la sorte des doses immédiatement actives du virus, en dehors de tout critère morphologique, la lecture étant réalisée très précocement.

Quatre produits ont montré une activité intéressante : par ordre d'activité décroissante ce sont le produit *2836*, le produit *2975*, le Malocide et la substance G. Les résultats obtenus doivent encourager à des recherches ultérieures en vue de l'amplification prophylactique de l'une ou plusieurs de ces substances dans la lutte contre le typhus épidémique.

Bibliographie

(1) Durand (Paul) et Giroud (Paul). — Essais de vaccination contre le typhus historique au moyen de Rickettsies tuées par le formol. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1940, 29, 25.

(2) Giroud (Paul). — La vaccination contre le typhus exanthématique. *Paris Méd.*, 30 septembre 1942.

(3) Giroud (P.) et Panthier (R.). — Comportement du cobaye à l'inoculation de doses massives des Rickettsies du typhus historique issues du poumon de souris ou de lapin. *Ann. Inst. Pasteur Paris*, 1942, **68**, 95.

(4) Giroud (P.). — Variations quantitatives des Rickettsies du typhus exanthématique du cobaye aux lieux d'inoculation. Influence des hormones. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **123**, 368.

(5) Giroud (P.). — Comportement du virus du typhus historique de Tunis au cours de la carence et de la pré-carence c. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 714.

(6) Giroud (P.). — Contribution à l'étude des faits montrant l'importance de la notion de terrain dans l'expérimentation du typhus exanthématique. *Arch. Inst. Past. Tunis*, 1936, **25**, 313.

(7) Mooser, Varela et Pilz. — *J. of Exp. Med.*, 1934, **59**, 137.

(8) Castaneda (Ruiz). — *Am. J. of Path.*, 1939, **15**, 467.

(9) Castaneda (Ruiz). — *Medicina*, 1938, **18**, 607. Mexique.

(10) Durand (P.) et Sparrow (H.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1940, **210**, 420; *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1940, **29**, 1.

(11) Giroud (P.) et Panthier (R.). — Il est possible d'adapter directement au poumon de souris un virus de typhus historique isolé et conservé sur cobaye. *C. R. Acad. Sc.*, 1941, **212**, 61.

(12) Giroud (P.) et Panthier (R.). — Adaptation directe au poumon de souris d'une souche de typhus historique isolée et conservée sur cobaye. Comportement des Rickettsies au cours de cette expérience. *Ann. Inst. Pasteur Paris*, 1942, **68**, 137.

(13) Durand (P.) et Giroud (P.). — Le lapin inoculé par voie respiratoire avec les Rickettsies du typhus historique. Pouvoir antigène des suspensions. *Ann. Inst. Pasteur Paris*, 1941, **66**, 425.

(14) Giroud (P.) et Panthier (R.). — Adaptation au poumon de lapin des Rickettsies du typhus historique. *Ann. Inst. Pasteur Paris*, 1942, **48**, 381.

(15) Giroud (P.) et Panthier (R.). — Il est possible de cultiver et de conserver sur poumon de lapin une souche de typhus épidémique européen. *C. R. Acad. Sc.*, 1941, **213**, 462.

(16) Flosdorf (E. W.) et Mudd (S.). — *J. of Imm.*, 1935, **29**, 389.

(17) Flosdorf (E. W.), Stokes (F. J.) et Mudd (S.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 1940, **115**, 1095.

(18) Flosdorf (E. W.) et Mudd (S.). — *J. of Immun.*, 1938, **34**, 469.

(19) Topping. — The Preservation of the infectious agents of some of the Rickettsioses. *Publ. Health Rep.*, 1940, **55**, 545.

(20) Symposium, June 1951 : « Freezing and drying » (The Institute of Biology, Tavistock House South, Tavistock Square, London, W. C. I.).

a) Communication de Flosdorf.

b) « Survival of cells, Tissues and organisms after Ultra-Rapid Freezing » (B. J. Luyet).

c) « Preservation of Spermatozoa, Red blood cells and Endocrine Tissues at low temperature » (A. S. Parkes).

d) « Some of the factors affecting the viability of Bacterial cultures subjected to the Freeze-Drying process » (H. Proom).

e) « The influence of the Suspending Fluid on the survival of Bacteria after drying » (R. M. Fry).

f) « The preservation of vaccinia virus by Freeze-Drying (L. H. Collier).

g) « Aspects of the desing of Freeze-Drying apparatus » (A. S. Barrett et L. G. Becket).

(21) Haudurоy (P.). — Techniques Bactériologiques. Masson, éd. Paris, 1951, 65.

(22) Giroud (P.) et Vargues (R.). — Diminution du nombre des Rickettsies virulentes par dessiccation. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 438.

(23) Giroud (P.). — Activité sur le virus historique de Tunis du sérum antityphique murin de Zinsser. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1935, **24**, 475.

(24) Plotz (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, 1204.

(25) Giroud (P.) et Plotz (H.). — Essai sur les variations du pouvoir infectant et vaccinant des cultures de virus typhiques en fonction de voies d'introduction. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 312.

(26) Giroud (P.). — *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1936, **25**, 419.

(27) Giroud (P.). — Essai de mise en évidence des anticorps du typhus exanthématique par une réaction cutanée. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, 397.

(28) Giroud (P.). — Les anticorps des infections exanthématiques. Le test de séro-protection cutanée locale. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, **31**, 245.

(29) Giroud (P.). — Les anticorps du typhus exanthématique et le test de séro-protection cutanée locale. *Acta Conventus tertii de Tropicis atque Malariæ morbis*. Pars I.

(30) Giroud (P.). — Variations de la virulence des organes et des cultures du virus typhique murin mises en évidence dans la peau. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, 864.

(31) Giroud (P.). — La sensibilité cutanée locale vis-à-vis d'un virus typhique murin est inversement proportionnelle à la réceptivité générale de l'organisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, 590.

(32) Giroud (P.), Ciaccio (G.) et Vargues (R.). — Comparaison dans la peau du lapin de l'activité de l'auréomycine et de la chloromycétine vis-à-vis des Rickettsies épidémiques ou murines. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1439.

(33) Giroud (P.) et Giroud (M.-L.). — Agglutination, test de séro-protection et réaction d'hypersensibilité cutanée. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1944, **37**, 84.

(34) Giroud (P.). — Notions de bactériologie et d'immunologie sur le typhus exanthématique. *Journ. Méd. et de Chir. Prat.*, 1942, **113**, 209.

(35) Mariani. — Diagnostic du typhus en Ethiopie. *Minerva Medica*, 1939, **46**, 433.

(36) Giroud (P.) et Sureau (B.). — Comportement du lapin vis-à-vis de doses massives de virus typhique historique inoculées par diverses voies. Etude de la courbe des agglutinines anti-rickettsiennes du sang. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1944, **37**, 200.

(37) Luoto (L.). — *J. Imm.*, 1953, **71**, 226.

(38) Giroud (P.) et Tannenbaum (S.). — Faits concernant la réaction de Weil-Felix. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, 698.

(39) Giroud (P.) et Tannenbaum (S.). — Le comportement du cobaye typhique exanthématique vis-à-vis de la réaction de Weil-Felix peut-il éclaircir la pathogénie de cette réaction ? *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1937, **26**, 698.

(40) Giroud (P.) et Jude (A.). — Conservation du pouvoir agglutinant vis-à-vis des Rickettsies des sérums typhiques saturés par le Proteus OX19. *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 721.
(41) Giroud (P.), Le Gac (P.), Roger (F.) et Gaillard (J. A.). — La toxoplasmose de l'adulte. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1953, **29**, n° 77.
(42) Giroud (P.) et Gaillard (J. A.). — Action comparée de la terramycine et de l'auréomycine sur les toxoplasmoses. *C. R. Acad. Sc.*, 1951, **232**, 1457.
(43) Jamamoto (T.) and Suzuki (K.). — Effect of PABA and some antibiotics on rickettsia toxicity for mice. *Jap. J. Exp. Med.*, 1952, **22**, 325.
(44) Jeomans (A.) et coll. — The therapeutic effect of Para-aminobenzoic acid in louse borne typhus fever. *J. Am. Med. Ass.*, 1944, **126**, 349-356.
(45) Takemori (M.) and Kilaoka (M.). — Reversal of *p*-aminobenzoic acid inhibition of growth of rickettsiæ by *p*-hydroxybenzoic acid in agar-slant tissue. *Science*, 1952, **116**, 710-711.

Provenance des produits

Mme Th. Tréfouel (Lab. Chim. Inst. Pasteur). — 2836, 2975, A, B, C, G, F.
Docteur J. Schneider (Rhône-Poulenc). — 2616 R. P., 2633 R. P., 3341 R. P., 4963 R. P., 5477 R. P., 5337 R. P., Malocide.
Docteur V. Groupé (Rutgers University, U. S. A.). — Viscosine.
C. Pfizer and Co. (New-York, U. S. A.). — Magnamycine.
Eli Lilly and Co. (Indianapolis, U. S. A.). — Ilotycine.

(*Thèse* J. Bogacz *pour le Doctorat ès Sciences, Université de Paris*).

Discussion.

M. Giroud. — Pour l'étude des substances pouvant être utilisées en chimiothérapie, il est nécessaire de prendre pour les essais un germe-type. C'est pour cette raison-là que nous avons demandé à M. Bogacz d'utiliser notre souche épidémique. Lorsqu'un agent thérapeutique agit sur cet élément, il agit aussi sur le murin, le boutonneux, la fièvre Q et *Rickettsia orientalis*, comme nous l'avons toujours constaté.

Ce mode de travail, tout comme l'utilisation du lapin, permettent rapidement d'arriver à un résultat.

D'autre part, il me semble bon de rappeler que la classification des germes, si elle doit être faite en tenant compte du pouvoir antigène et pathogène, doit surtout tenir compte du type de médicament ayant une action, puisque cette action démontre la physiologie, le type de croissance, les nécessités enzymatiques mêmes de l'élément et ainsi les classifications par vecteurs devraient être abandonnées.

NOTE SUR UNE ÉPIDÉMIE DE CHARBON HUMAINE AVEC DEUX CAS DE MÉNINGITE CHARBONNEUSE

Par L. CHAMBON et J. DUTRENIT (*)

Le charbon bactéridien animal est rare au Sud-Vietnam. Une petite épizootie à cependant sévi, il y a une dizaine d'années, dans le cheptel de la plantation d'hévéas de Locninh et une souche de *Bacteridium anthracis* y a été récemment isolée par hémoculture chez une génisse.

Ce petit foyer est sans doute à l'origine des 8 cas de charbon humain que nous avons observés parmi des ouvriers Vietnamiens habitant un village annexé à la ferme de la plantation et dont la plupart étaient occupés à des travaux de terrassement.

Des prélèvements de terre effectués sur le lieu de travail n'ont pas permis d'isoler le bacille du charbon mais ont révélé une flore microbienne anormalement riche en anaérobies des gangrènes, en particulier *Cl. histolyticum*, dont la présence fait penser à l'existence d'un « champ maudit ».

L'intérêt de ces 9 cas de charbon (8 humains et 1 animal) réside dans le fait que deux malades ont été atteints de méningite charbonneuse et que, parmi les souches de *Bacteridium anthracis* isolées, 3 se sont avérées résistantes à la pénicilline.

I. — La méningite charbonneuse.

La localisation méningée est une complication relativement rare du charbon humain.

C'est en 1874 que Wagner (1) en signale pour la première fois 3 cas. Elle fut ensuite étudiée par Greenfield (2), par Bruce et Sherman (3) et par House (4). En 1952, T. H. Haight (5) en fait une analyse détaillée basée sur 70 cas.

A. — Observations cliniques

Observation I. — N. V. D., Vietnamien de 33 ans, ouvrier à la ferme de la plantation de Locninh, est amené à l'hôpital alors qu'il est dans le coma depuis quelques heures.

Sa maladie a commencé la veille au soir par des frissons et de la

(*) Séance du 6 juillet 1955.

fièvre et s'est rapidement aggravée jusqu'à une perte complète de la conscience.

Le malade présente une certaine agitation. La température est de 40°, le pouls bat à 120.

Dès le début de l'examen, on est frappé par une ophtalmoplégie et un strabisme dû apparemment à une paralysie du VI droit. Les pupilles sont en myosis et réagissent faiblement à la lumière ; on note une légère raideur de la nuque ; le Kernig est à peine marqué mais on met en évidence un signe de Brudzinski. Les réflexes ostéo-tendineux des membres supérieurs et inférieurs sont normaux et les réflexes plantaires sont en flexion. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis.

Le foie ne déborde pas les fausses côtes ; la rate est percutable ; l'abdomen est souple.

L'auscultation du cœur ne montre pas de bruits surajoutés ; le rythme est régulier ; la tension artérielle est de 19/6.

Des excoriations ceintes d'un léger œdème siègent sur l'avant-bras droit et de petites plaies au niveau des jambes ; il n'y a pas d'adénopathie.

La ponction lombaire donne issue à un liquide hypertendu, purulent, contenant de nombreux leucocytes dont 80 o/o de polynucléaires et de nombreux bacilles encapsulés Gram positifs ayant la morphologie de *Bacteridium anthracis*. Une culture du L. C.-R. et une hémoculture permirent ultérieurement d'identifier ce germe à la fois dans le L. C.-R. et dans le sang.

On injecte 10.000 unités de pénicilline dans le canal rachidien ; ce traitement est complété par l'administration de pénicilline intra-musculaire et de terramycine *per os*.

L'état du malade, stationnaire au cours de l'après-midi, est nettement aggravé le lendemain matin. Il est dans un coma profond avec stertor. La face est cyanosée et les extrémités sont refroidies. La température est de 39°5, le pouls bat à 150 ; la tension artérielle est effondrée. La paralysie du VI droit se confirme. Le malade n'a pas uriné et sa vessie est vide.

Une ponction lombaire montre un L. C.-R. fortement hémorragique, toujours aussi riche en corps microbiens.

La mort survient alors que le malade est dans un état de collapsus.

Observation II. — N. V. V. est un employé Vietnamien de la ferme de la plantation de Locninh qui entre à l'hôpital le 16 novembre pour un accès fébrile survenu le jour même.

L'examen est entièrement négatif ; la fièvre atteint 40°5 et le pouls est à 105. La langue est légèrement saburrale. Malgré une recherche d'hématozoaires négative, un traitement par la Nivaquine est institué.

Le lendemain, la température baisse et le malade, se jugeant guéri, demande à quitter l'hôpital.

Le 18 au matin, il est dans le coma, coma carus sans stertor avec une légère agitation. La température est de 37°5 ; le pouls bat à 88 ; la tension artérielle est de 11/7.

On note une discrète raideur de la nuque, un Kernig franc et l'absence de signe de Brudzinski. Les pupilles sont en myosis et ne réagissent pas à la lumière. Il n'y a pas de paralysie des nerfs crâniens. Aux membres inférieurs, le réflexe rotulien est conservé à gauche, aboli à droite ; les médio-plantaires et achilléens sont abolis des 2 côtés ; les réflexes plantaires sont indifférents, mais, à gauche, la manœuvre d'Oppenheim provoque l'érection de l'orteil.

Le malade est anurique. L'examen des autres appareils est négatif.

L'inspection des téguments met en évidence au niveau de la deuxième phalange du pouce gauche, sur la face dorsale, une petite pustule de 7 à 8 mm. de diamètre dont le centre est déprimé, sans œdème ni lymphangite ni adénopathie satellite.

La ponction lombaire ramène un liquide fortement hémorragique.

Au cours de l'après-midi l'état du malade s'aggrave. Une crise d'épilepsie généralisée avec une longue phase clonique se déclenche, puis s'installe un état de mal épileptique au cours duquel la mort survient.

Les examens de laboratoire suivants ont été pratiqués :

— Hémogramme : leucocytose à 9.500 avec polynucléose.
— L. C.-R. : — présence d'hématies et de nombreux leucocytes dont 80 o/o de polynucléaires ; bacilles encapsulés Gram positifs.
— culture : *Bacteridium anthracis*.
— Hémoculture : *Bacteridium anthracis*.
— Pustule pouce gauche : examen direct et culture négatifs.

Le traitement a consisté en l'injection de 1.000.000 d'unités de pénicilline intra-musculaire et en l'administration de chloramphénicol.

B. — Caractères principaux de la méningite charbonneuse

Cette étude constitue un rappel du travail de Haight (*loc. cit.*) que nous comparons à nos deux observations.

Etiologie et pathogénie. — Dans les observations étudiées par Haight, la méningite a succédé à un charbon cutané dans 52,8 o/o des cas, à un charbon pulmonaire dans 22,9 o/o des cas et à un charbon intestinal dans 8,6 o/o des cas. Le charbon externe, qui représente 90 o/o des localisations primitives, expose donc moins le malade à une complication méningée que les portes d'entrée pulmonaire et intestinale. Dans 11,5 o/o des cas, aucun foyer primaire n'a pu être décelé ni à l'examen clinique ni à l'autopsie. Il en fut également ainsi pour nos deux malades.

De même que des cobayes soumis à des inhalations d'aérosols de spores de *Bacteridium anthracis* peuvent faire des septicémies en l'absence de toute localisation pulmonaire (expériences de Young, cité par Haight), de même chez l'homme il peut y avoir invasion de l'organisme à partir de la peau sans réaction visible au point de pénétration. La gravité de l'infection est en raison inverse du développement du complexe primaire, cette première barrière que l'organisme dresse devant l'agression.

De la lésion primitive au névraxe, le bacille emprunte le plus souvent la voie sanguine. Chez nos deux malades, l'hémoculture a été positive ; il en est ainsi dans 70 o/o des observations de Haight. La voie lymphatique ne peut cependant être totalement exclue dans certains cas.

La fréquence de la méningite charbonneuse est difficile à évaluer. Shanahan (6) a observé 4 méningites sur 66 cas de charbon survenus dans une manufacture de tapis, alors que Wolff et Heimann (7) ne signale aucune complication nerveuse sur 2.400 cas de charbon professionnel. En France, à notre connaissance, 4 cas seulement ont été décrits par Delater et Calmels (8), Hamant, Drouet, Chalnot et Simonin (9), Claisse et Pestal (10), Deniker, Patel et Jamain (11). Pour notre part, nous avons observé 2 méningites sur 8 cas de charbon.

Signes cliniques. — Le caractère le plus constant de la méningite charbonneuse est une évolution foudroyante dont la durée ne dépasse pas en moyenne 2 à 4 jours.

Le début, d'après Haight, peut être marqué par des malaises, une céphalée atroce, des vertiges, un grand frisson ou de légers frissonnements, des myalgies, des nausées, des vomissements et de l'agitation. Mais, le plus souvent, cette phase passe inaperçue ; c'est un malade comateux que l'on amène au médecin : il s'est effondré comme frappé d'apoplexie après de brefs prodromes.

Les signes méningés sont constants : raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski. Mais ils sont souvent moins évidents que ceux qui témoignent de la carence cérébrale.

Les examens anatomo-pathologiques montrent en effet que les lésions, toujours hémorragiques, atteignent au minimum les méninges et dans 1/3 des cas la substance cérébrale ; ce qui justifie le terme de méningo-encéphalite employé par plusieurs auteurs pour désigner la maladie.

Les signes de localisation neurologique sont sujets à d'assez grandes variations.

Le myosis avec aréflexie à la lumière que nous avons observé est la règle ; cependant le malade de Deniker (*loc. cit.*) présentait une mydriase bilatérale.

La paralysie du VI (obs. I) n'avait pas été notée jusqu'à présent.

Les signes d'irritation pyramidale sont très fréquents. Ils ne sont pas nets chez nos malades, mais pour l'un d'eux (obs. II) l'abolition des réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs relève d'abus d'alcool et de riz décortiqué.

Le purpura est fréquent.

La fièvre est variable : tantôt élevée au début, elle se maintient en plateau (obs. I) ou s'effondre à l'approche de la mort ; tantôt, elle demeure sub-normale (obs. II).

Le pouls est accéléré sans dissociation avec la température.

La tension artérielle n'est pas modifiée au début, mais les dernières heures sont marquées par un collapsus vasculaire.

L'hémogramme montre une leucocytose avec polynucléose.

L'azotémie s'élève modérément; il peut y avoir une atteinte rénale se traduisant par une albuminurie et même par un blocage rénal (obs. I et II).

L'hémoculture est positive dans 70 o/o des cas.

La ponction lombaire donne issue à un L. C.-R. hypertendu, le plus souvent franchement hémorragique; il peut être purulent (obs. I), simplement xanthochromique, mais il renferme toujours des hématies. Cette hémorragie méningée ne manque jamais. La réaction cellulaire est importante avec environ 80 o/o de polynucléaires.

Une coloration met en évidence de gros bacilles encapsulés, Gram positifs, disposés en chaînettes. Ce résultat de l'examen direct doit suffire au praticien pour mettre en œuvre, sans plus attendre, la thérapie spécifique, car l'identification complète du germe risque de n'être terminée qu'après la mort du malade.

Pronostic et traitement. — Le pronostic est en général fatal.

On ne signale que 3 cas de guérison : celui de Shanahan (*loc. cit.*) chez un malade déjà en traitement par la pénicilline et le sérum anti-charbonneux pour une pustule maligne quand la méningite s'est déclarée; une guérison par la sérothérapie seule est rapporté par Czyhlarz (12); Kindler (13) signale une autre évolution favorable.

L'échec du traitement n'est pas toujours imputable à l'inefficacité des antibiotiques ou de la sérothérapie, mais aussi à l'étendue et à l'irréversibilité des lésions au niveau du névraxe; c'est ainsi que, chez un malade de Haight, l'administration de 3 g. d'auréomycine intraveineuse entraîne la stérilisation du L. C.-R. et du sang sans empêcher la mort.

II. — Sensibilité de *Bacteridium anthracis* aux antibiotiques fongiques et sulfamidés.

Après la sérothérapie, les arsenicaux et les sulfamides, les antibiotiques fongiques ont été employés pour le traitement du charbon.

Le bacille du charbon est, en général, sensible à la pénicilline qui a été utilisée avec succès *in vivo*. Mais l'existence de souches de *Bacteridium anthracis* productrice de pénicillinase a conduit à s'adresser à d'autres antibiotiques tels que l'auréomycine, la terramycine et le chloramphénicol.

Nous avons étudié la sensibilité des souches que nous avons isolées (dont 3 sont résistantes à la pénicilline) à la streptomycine, au chloramphénicol, à l'auréomycine, à la terramycine, à la tétracycline, à l'érythromycine, à la bacitracine, à la framycétine, à la néomycine et aux sulfamides.

Techniques. — Nous avons utilisé les techniques suivantes :

Pouvoir inhibiteur des sulfamides : technique des disques de l'Institut Pasteur.

Pouvoir inhibiteur des antibiotiques : technique des disques quantitative en prenant comme souche de référence la souche Staphylocoque Londres.

Pouvoir bactéricide des antibiotiques et de leurs associations : technique de détermination du pourcentage des survivants de Chabbert (14).

Résultats.

In vitro. — Nous les avons résumés dans le Tableau I.

Tableau I

	Nombre de souches	6 souches sensibles à la pénicilline	3 souches résistantes à la pénicilline		
			55-255	55-452	55-719
	Sulfamides	Sensibilité forte ou moyenne	Sensibilité moyenne	Sensibilité moyenne	Sensibilité faible
Traitement local	Bacitracine	$10 < S < 20$	$S = 10$	$S = 20$	$S = 10$
	Framycétine	Sensibles	Sensible	Sensible	Sensible
	Néomycine	Sensibles	Sensible	Sensible	Sensible
Traitement général	Pénicilline	$0{,}02 < S < 0{,}2$	$S > 5$	$S > 5$	$S > 5$
	Streptomycine	$S \leqslant 0{,}5$	$S = 2$	$S = 1$	$S = 1$
	Chloramphénicol	$2 < S < 4$	$S = 4$	$4 < S < 8$	$2 < S < 4$
	Auréomycine	$S < 0{,}5$	$S = 1$	$S = 2$	$S = 2$
	Terramycine	$S < 0{,}5$	$0{,}5 < S < 1$	$0{,}5 < S < 2$	$1 < S < 2$
	Tétracycline	$S \leqslant 0{,}05$	$S = 2$	$S = 1$	$S = 1$
	Erythromycine	$0{,}1 < S < 0{,}5$	$S = 0{,}5$	$S = 2$	$S = 2$

Les sulfamides, sauf pour une souche, sont doués d'un pouvoir inhibiteur en général moyen.

Toutes les souches sont résistantes à la bacitracine et 6 sont sensibles aux autres antibiotiques fungiques.

Pour les 3 souches résistantes à la pénicilline, la sensibilité aux autres antibiotiques est diminuée mais reste cependant dans les limites des concentrations sanguines moyennes.

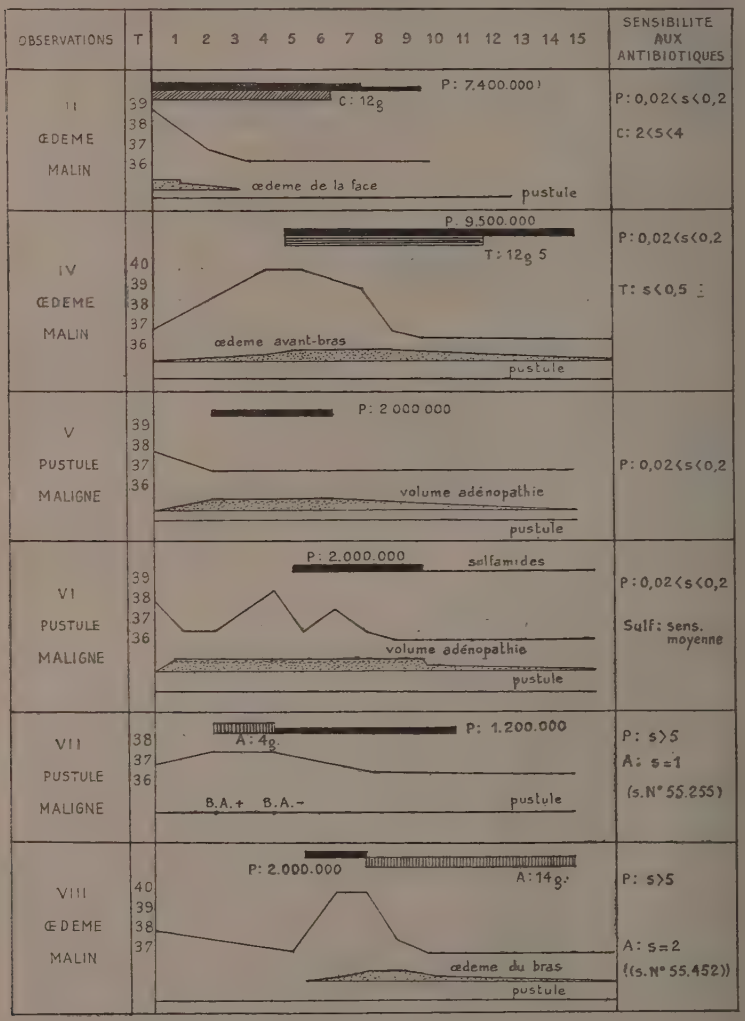


TABLEAU II

La tétracycline paraît être l'antibiotique le plus actif.

La streptomycine est douée d'une activité bactéricide inférieure à celle des autres antibiotiques. Dans tous les cas, les associations d'antibiotiques fongiques sont indifférentes et on ne peut en attendre qu'un effet additif sur leur action bactériostatique.

In vivo. — Nous avons schématisé dans le tableau II l'évolution de 6 cas de charbon cutané sous l'influence de la thérapeutique par les antibiotiques.

Pour les 4 premiers, les souches de *Bacteridium anthracis* en cause étaient sensibles à la pénicilline.

L'antibiogramme a été fait *a posteriori* pour la souche isolée chez le malade de l'observation VII ; c'est pourquoi, après avoir obtenu une négativation bactériologique de la lésion cutanée par l'auréomycine, le traitement a été poursuivi par la pénicilline dans l'ignorance où nous étions de la résistance de la souche à cet antibiotique (souche n° 55-255).

Par contre, l'observation VIII est un bon exemple de l'utilité des antibiogrammes. Un traitement par la pénicilline n'amène aucune amélioration des signes généraux et locaux qui régressent rapidement dès l'administration d'auréomycine, antibiotique actif *in vitro* (souche n° 55-452).

Tous ces traitements ont été faits sous couvert de sérothérapie.

L'existence de souches de *Bacteridium anthracis* résistantes à la pénicilline rend indiqué l'emploi d'autres antibiotiques. Parmi ceux-ci, la tétracycline paraît la plus active *in vitro*. Dans deux cas de charbon externe, l'auréomycine nous a donné de bons résultats.

Résumé

Deux méningites charbonneuses dont nous rappelons les principaux caractères ont marqué une épidémie de charbon humain survenue à Locninh (Sud-Vietman). Deux cas de charbon externe, dus à des souches résistantes à la pénicilline, ont été traités avec succès par l'auréomycine. *In vitro*, nous avons étudié l'action des antibiotiques sulfamidés et des antibiotiques fongiques : la tétracycline nous a donné les meilleurs résultats.

Institut Pasteur de Saïgon
et Hôpital de la plantation de Locninh.

Bibliographie

1. Wagner (E.). — *Archiv der Heilkand*, 1874, 15, 1.
2. Greenfield (W. S.). — *Lancet*, 1880, 2, 965 et 1881, 1, 1, 3, 91 et 163.

3. Bruce (A.) et Shennan (T.). — *Rev. Neurol. et Psych.*, 1910, 8, 521.
4. House (S. J.). — *J. Infect. Dis.*, 1920, 27, 513.
5. Haight (T. H.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1952, 224, 57.
6. Shanahan (R. H.), Griffin (J. R.) et Von Auersperg (A. P.). — *Am. J. Clin. Path.*, 1947, 17, 917.
7. Wolff (A. H.) et Heimann (H.). — *Am. J. Hyg.*, 1951, 53, 80.
8. Delater et Calmeis. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1919, 43, 332.
9. Hamant, Drouet, Chalnot et Simonin (J.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1933 41, 14.
10. Claisse (R.) et Pestal (M.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, 63, 313.
11. Deniker (M.), Patel (J.) et Jamain (B.). — *Press. Méd.*, 1938, 46, 575.
12. Czyhlarz (E.). — *Wien. Klin. Wchnschr.*, 1919, 29, 768.
13. Kindler. — *Ind. Med. J.*, 1952, 21, 487.
14. Chabbert. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, 84, 586.

PALUDISME ET RÉACTION DE HENRY. LA RÉACTION DE HENRY DANS LE DIAGNOSTIC DU PALUDISME

Par Jean SCHNEIDER et Lucien HARTMANN (*) (**)

La « séro-floculation palustre », ou « réaction de Henry », a, depuis la première communication de son auteur, en 1927, fait l'objet de très nombreuses publications émanant tant de celui-ci (3) que de nombreux expérimentateurs.

La technique même de la réaction de Henry a fait l'objet de perfectionnements successifs et est arrivée actuellement à un point extrêmement précis qui a été exposé, en 1953, par Henry, à la Société des Sciences Médicales de Constantine (4).

Nous n'avions, jusqu'a présent, pour notre part, utilisé que fort peu cette réaction ayant toujours exigé, pour le diagnostic du paludisme, la recherche et la découverte de l'hématozoaire dans le sang circulant.

Ayant, depuis plusieurs années, étudié les modifications de l'équilibre plasmatique des protides chez des malades atteints de paludisme et ayant constaté qu'au cours de l'évolution du paludisme fébrile en observait, à l'exception des modifications de la cholémie, des modifications plasmatiques superposables à celles que l'on observe en particulier au cours des ictères par hépatite, nous

(*) Séance du 6 juillet 1955.
(**) Avec la collaboration technique de Mme M. Toilliez.

nous sommes efforcés de préciser si la réaction de Henry avait une valeur diagnostique propre au paludisme ou si, comme nous le pensions déjà et comme l'écrivait, en 1949, Ph. Decourt (2), la positivité de cette réaction allait de pair avec les modifications des autres épreuves dites « fonctionnelles hépatiques », témoins de la labilité plasmatique au cours des diverses affections hépatiques ou mêmes sanguines.

Enfin, l'un de nous avait déjà, en 1938-1939, en collaboration avec Ph. Decourt, essayé de provoquer des réactions de Henry faussement positives par hémolyse expérimentale, en dehors de toute infection parasitaire. Ce travail avait été interrompu par la guerre, et c'est aussi pour reprendre cette recherche que nous avons étudié la réaction de Henry chez des malades, non paludéens, mais en état d'hémolyse.

La présente note sera complétée ultérieurement par un travail plus important d'ordre biologique où seront donnés les résultats détaillés de l'étude des protides et des lipoprotéines par électrophorèse différentielle, par la courbe d'insolubilité des eu-globulines en fonction du pH, selon la technique de Vargues, et par micro-immuno-électrophorèse.

Notre travail a comporté les temps successifs suivants :

1. Mise au point de la technique.

2. Etude comparative de la réaction de Henry et des réactions de labilité plasmatique dans le sérum d'hépatiques non paludéens.

3. Pratique systématique de la réaction de Henry chez des paludéens connus, avec examen parallèle des altérations « fonctionnelles hépatiques » du sérum de paludéens et, en complément de cette étude, comme nous l'avions déjà fait précédemment au cours de nos recherches sur l'atteinte hépatique dans le paludisme (1-5), nous avons utilisé le paludisme d'inoculation et nous sommes efforcés, chez des malades impaludés avec la souche de *Pl. vivax* de la Salpêtrière, d'apprécier, par rapport aux modifications des autres éléments et en fonction de l'évolution parasitaire de l'affection, les modalités de la « positivation » de la réaction de Henry.

4. Enfin, ayant vérifié que la réaction de Henry devenait positive, chez les paludéens en accès, à un moment où l'hémolyse devenait patente, nous avons étudié cette réaction chez quelques malades, non paludéens, mais atteints d'affections hémolytiques (*).

(*) Nous tenons à remercier ici : le docteur A. F. X. Henry, de Constantine, le docteur R. Dupoux, de Tunis, et l'Auxiliaire Médical Balti, de Béja, qui nous ont fourni un certain nombre de sérums permettant de compléter et de mener à bien cette étude.

1. — Mise au point de la technique

Nous nous sommes appliqués à suivre strictement la technique la plus récente décrite par A. F. X. Henry (4), en employant un réactif, préparé par lui-même : l'hémozoïne mélanique, dont il a eu la grande obligeance de nous approvisionner, et en suivant, point par point, au cours de ce travail, toutes les indications qu'il nous a données pour son utilisation ; pour nous assurer de la correction de notre technique, nous avons demandé à M. Henry de nous adresser des sérums étalonnés par lui et nous avons pu, dans tous les cas, retrouver, à notre laboratoire, des résultats identiques aux siens, tant pour les sérums à réaction de Henry positive, que pour ceux à réaction négative.

Ce n'est qu'après nous être assurés de la précision et de l'exactitude de notre technique que nous avons commencé les recherches que nous exposons ci-après :

2. — Etude de la réaction de Henry chez des malades atteints d'affections hépatiques diverses (*)

Nous avons pratiqué des réactions de Henry, en même temps que nous étudiions les autres réactions de labilité plasmatique (réactions de Gros, Mc Lagan, Hanger, R. C. T.) dans le sérum de malades certainement non paludéens et présentant des affections hépatiques très diverses (6 hépatites ictérigènes infectieuses, 3 cirrhoses éthyliques décompensées, 2 ictères par rétention, 1 cancer primitif du foie).

Les résultats de ces réactions sont rapportés dans le *Tableau I.*

De cet ensemble, il résulte que la réaction de Henry peut être positive au cours d'ictères infectieux, de poussées de décompensation de cirrhoses éthyliques, *ce qui lui dénie toute spécificité étiologique absolue en matière de diagnostic du paludisme.*

Mais il importe de remarquer que cette positivité de la réaction ne va de pair qu'avec des réponses positives intéressant toutes les réactions de labilité plasmatique sans exception, et qu'elle est négative lorsque les résultats des autres réactions sont moins homogènes, et cela pose le problème de la sensibilité d'une telle technique

(*) *Notation de la réaction de Henry :* Nous avons exprimé les résultats des réactions de Henry selon la notation simplifiée suivante :

\+ = réaction très nettement positive,
— = réaction totalement négative,
douteuse = réaction soit très faiblement positive, soit positive à la fois pour le sérum frais et le sérum chauffé.

dans le cadre de l'interprétation biochimique de l'ensemble de ces réactions, problème qui sera traité dans une note ultérieure.

TABLEAU I

Résultats comparés de la réaction de Henry et des réactions de labilité plasmatique chez des malades non paludéens, atteints d'affections hépatiques diverses.

Noms	Diagnostic	Réaction de *Gros* (en cm³)	Réaction de *McLagan* (Thymol-test-E.P.M.)	Réaction de *Hanger* (Céph. Cholestérol)	Red Colloidal Test	Réaction de *Henry*
BEAU...	Ictère par hépatite	0,60	105 +	++++	++++	Positive
LE CAR...	Ictère par hépatite	1,45	40 —	++++	±	Négative
DIM...	Ictère par hépatite prolongé	2,5	52 ±	++	+	Négative
DUF...	Ictère grave par hépatite	1,3	31 —	++++	++++	Négative
CASS...	Ictère par hépatite	2,05	6 —	+++	—	Négative
BOUC...	Ictère par hépatite	1,8	23 —	+	—	Négative
MIC...	Cirrhose éthylique	0,90	64 +	++++	++	Positive
GUI...	Cirrhose éthylique	1,2	55 +	++++	++++	Positive
DOL...	Cirrhose + Ictère	0,75	71 +	++++	+++	Positive
DUC...	Ictère par rétention	1,9	15,5 —	+++	—	Négative
BER...	Ictère par rétention		15 —	—	—	Négative
FEIN...	Cancer du foie	1,1	77 —	++++	++	Négative

3. — ETUDE DE LA RÉACTION DE HENRY CHEZ DES PALUDÉENS

a) *Résultats de la réaction de Henry chez des paludéens au cours d'accès fébriles, avant tout traitement.*

Nous avons examiné les sérums de malades hospitalisés, soit dans notre Service, à l'hôpital Beaujon, soit dans le Service des maladies contagieuses de l'hôpital Ernest-Conseil à Tunis : chez ces 15 malades, le sérum a été prélevé au cours d'accès fébriles, avant tout traitement, et, pour chacun, le diagnostic de paludisme et de l'espèce plasmodiale en cause a été confirmé microscopiquement (numération des parasites exprimée en nombre pour 50 champs microscopiques, en goutte épaisse).

Nous donnons, dans le *Tableau II*, le résultat de ces examens.

On pourra constater que si, dans 11 cas de paludisme fébrile confirmé, aussi bien à *Pl. vivax* que *falciparum*, ou à association

Tableau II

Réaction de Henry et « tests fonctionnels hépatiques » au cours d'accès fébriles palustres confirmés avant tout traitement.

Dates	Noms	Espèce parasitaire	Nombre de schizontes pour 50 champs microscopiques en goutte épaisse	Réaction de *Gros* (en cm²)	Réaction de *McLagan*. Thymol-test en unités Meunier de turbidité	Réaction de *Hanger*. Céphalin-Cholestérol	Red colloïdal test	Protides totaux en g. par litre	Réaction de *Henry*
18.10.1954	Ali B. Y...	*Falciparum*	129/50 ×	1,35	34	+ + + +	+ + + +	68,6	+
19.10.1954	Moh... B. Abd...	*Vivax*	117/50 ×		17	+ + + +	—	88	+
19.10.1954	Sad... Moh...	*Falciparum*	553/50 ×		41	+ + + +	±	69,4	+
19.10.1954	Amor B. Ga...	*Falciparum*	1329/50 ×	1,15	21	+ + + +	+ + + +	52,3	+
19.10.1954	Mou... B. Moh...	*Vivax*	525/50 ×	1,1	46	+ + + +	+ + + +	60,8	+
19.10.1954	Must... B. Ali...	*Falc.* + *Vivax*	1555/50 ×	1,8	40	+ + + +	±	67,8	+
19.10.1954	Moh... B. Ah...	*Falciparum*	16/50 ×	2	31	+ + + +	—	68,6	+
21.10.1954	Mab... B. Am...	*Falciparum*	465/50 ×	0,95	66	+ + + +	+ +	60,8	+
28.10.1954	Had... B. Ali...	*Malariæ* + *Vivax*	25/50 ×		94	+ + + +	+ + + +	76,4	douteuse
30.10.1954	Ali B. Bech...	*Vivax*	338/50 ×		37	+ + + +	+ + + +	71,8	douteuse
2.11.1954	Sal... B. Sad...	*Vivax*	94/50 ×	1,65	32	+ + + +	+	75,6	+
5.11.1954	Abd... B. Amo...	*Falciparum*	540/50 ×		49	+ + + +	+	65,5	—
10.11.1954	Abd... Zogh...	*Falciparum*	300/50 ×						+
19.11.1954	Car... Roger	*Malariæ*	950/50 ×		66	+ + + +			douteuse
20. 6.1955	Viam... Jean	*Vivax*	700/50 ×		48	+ + + +	+ + + +		+

des deux espèces, la réaction de Henry a été franchement positive, elle fut douteuse dans 3 cas ; enfin, elle fut négative dans 1 cas, alors que le malade était en plein accès fébrile et avait une infestation parasitaire à *Pl. vivax* aussi importante que celle des malades chez qui la réaction était positive.

La réaction de Henry ne permet donc pas toujours d'affirmer le diagnostic de paludisme, même au moment de l'évolution fébrile aiguë, car elle est peut-être douteuse, ou même négative, alors que le malade est en plein accès et que ses hématies sont fortement parasitées.

b) *Résultats de la réaction de Henry chez des malades ayant eu un paludisme fébrile confirmé parasitologiquement dans les années ou les mois précédents.*

Nous avons étudié les résultats de réactions de Henry chez des anciens paludéens dont le diagnostic avait été confirmé parasitologiquement lors du dernier accès, et qui avaient été suivis régulièrement depuis l'époque de ce dernier accès.

Nous rapportons dans le *Tableau III* les résultats de ces réactions, en indiquant, en regard, les délais séparant le dernier accès fébrile de la date à laquelle la réaction fut pratiquée.

Tableau III

Réaction de Henry pratiquée chez des anciens paludéens (Plasmodium vivax).

Noms	Dates	Ancienneté du dernier accès fébrile confirmé parasitologiquement	Réaction de Henry
Lous... Jean	18.10.1954	5 jours	+
Hab... b. K	27.11.1954	3 mois 1/2	—
Moh... bt. Sal...	27.11.1954	4 mois 1/2	—
Kher... bt. Has...	27.11.1954	5 mois 1/2	+
Abd... el A...	27.11.1954	6 mois	—
Moh... b. Ha...	27.11.1954	6 mois	—
Bous... bt. Sli...	27 11.1954	6 mois	+
Khem... b. Must...	27.11 1954	6 mois 1/2	+
Abd... el Oua...	27.11 1954	7 mois	+
Abd... H...	27 11.1954	7 mois	—
Sal... b. Moh...	27.11.1954	11 mois	douteuse
Ton... Henri.	27.11.1954	5 ans	—
Marq... Jules	20. 9.1954	7 ans	—
Carl... Pierre	27. 9.1954	8 ans	—
Teb... Henri	27. 9.1954	10 ans	—
Theb... Marie	27. 9.1954	12 ans	douteuse
Paol... Paul	27. 9.1954	16 ans	—
Tua... Jacques	27. 9.1954	20 ans	—

On pourra constater que, si dans les cas les plus anciens (20 ans et 16 ans), la réaction fut négative, pour les cas plus récents il n'y a aucune relation entre le résultat de la réaction et la date du dernier accès fébrile : la réaction fut en effet positive dans 5 cas datant de 5 jours à 7 mois — fut douteuse chez 2 malades dont le paludisme remontait respectivement à 11 mois et 12 ans — et, enfin, fut négative, non seulement chez les 4 malades dont le dernier accès fébrile datait de plus de 5 ans (10, 8, 7 et 5 ans), mais aussi chez 5 malades dont le dernier accès de paludisme à *Pl. vivax* avait eu lieu 3 mois 1/2 à 6 mois auparavant.

Nous constatons donc que la réaction de Henry n'est pas constamment positive quelques mois après un accès de paludisme confirmé et qu'elle ne permet pas de porter, avec certitude, un diagnostic rétrospectif de paludisme.

c) *Etude de la réaction de Henry au cours de l'impaludation artificielle.*

Pour essayer de préciser la date de la positivité de la réaction de Henry au cours du paludisme fébrile évolutif nous avons, dans un temps complémentaire de ce travail, étudié systématiquement, et parallèlement aux réactions de labilité plasmatique, la réaction de Henry, chez des malades non paludéens, mais impaludés artificiellement avec la souche de *Pl. vivax* de la Salpêtrière — qui nous a déjà servi pour nos études précédentes de l' « atteinte fonctionnelle hépatique » dans le paludisme (1) (5).

En même temps que nous faisions cette étude biochimique, nous avons suivi régulièrement l'évolution parasitaire (numération des parasites) et le degré d'hémolyse, en appréciant le nombre d'hématies, le taux d'hémoglobine, celui de l'hématocrite, le chiffre du fer sérique et la réticulocytose de réparation.

Ces études ont été faites chez 3 malades hospitalisés à Beaujon ; on trouvera, dans les *Tableaux IV, V et VI*, les résultats de ces explorations.

Il ressort très nettement de la lecture de ces chiffres, que la réaction de Henry reste négative lors des premiers accès fébriles et *ne témoigne pas de la présence des hématozaires dans les hématies.* Il apparaît que la réaction de Henry ne devient positive que secondairement aux premières modifications des réactions qui témoignent de la labilité plasmatique, que lorsque les autres réactions sont devenues franchement positives, et aussi au moment où apparaissent les signes de l'hémolyse.

TABLEAU IV

Mme DEL..., Impaludée le 18 novembre 1954. 8 accès à *Pl. vivax* du 29 novembre 1954 au 13 décembre 1954.

Période des accès	Dates	Chlorémie (mg. par litre)	Cholestérol			Protides totaux (g. par litre)	Gros (en cm³)	Thymol (unités Meunier)	Céphalin-Cholestérol	R. C. T.	Hématies par mm³	Hémoglobine (en g.)	Hématocrite (o/o)	Fer sérique (en γ)	Hématies parasitées par mm³	Réticulocytes (o/o)	Réaction de Henry
			Total (g. par litre)	Estérifié (g. par litre)	Rapport E/T												
	10. 11. 1954	8	2,23	1,56	0,69	86,6	1,9	35	—	—	4.150.000	10	42	90	0	3	—
	23. 11. 1954	8	1,99	1,33	0,66	84,8	1,55	23	—	—	4.000.000	10	41	72	0	3	—
	30. 11. 1954	8	1,97	1,47	0,74	88	1,45	24	—	—	3.750.000	11	35	86	120	5	—
	3. 12. 1954	8	1,60	0,94	0,58	81,4	1,8	36	—	—	3.150.000	9,75	26	63	5.040	3	—
	7. 12. 1954	8	0,98	0,37	0,37	73,2	1,35	144	+	+	2.150.000	8	23	36	4.320	5	—
	10. 12. 1954	8	0,84	0,36	0,42	61	1,15	95	+	+	2.150.000	8,50	24	78	2 840	7	—
	14. 12. 1954	8	1,40	0,65	0,40	79,5	1,40	136	+	+	3.200.000	8	27	78	0	5	—
	17. 12. 1954	8	1,49	0,85	0,56	71,4	1,40	120	+	+	3.000.000	8,50	27	78	0	3	—
	21. 12. 1954	8	1,04	1,27	0,76	70,8	1,70	79	+	+	3.150.000	8,50	27	78	0	3	—
	28. 12. 1954	8	2,45	1,61	0,65	80	1,85	109	+	+	3.450.000	10	30	84	0	3	—
	4. 1. 1955	8	2,42	1,59	0,65	76,4	2	71	+	+	3.650.000	10,75	33	94	0	1	—

TABLEAU V

Mme Bou... Impaludée le 2 décembre 1954. 8 accès à *Pl. vivax* du 9 au 17 décembre 1954.

Période des accès	Dates	Cholémie (mg. par litre)	Cholestérol — Total (g. par litre)	Cholestérol — Estérifié (g. par litre)	Cholestérol — Rapport E/T	Protides totaux (g. par litre)	Gros (en cm³)	Thymol (unités Mcunier)	Céphaline-Cholestérol	R. C. T.	Hématies par mm³	Hémoglobine (en g.)	Hématocrite (o/o)	Fer sérique (en γ)	Hématies parasitées par mm³	Réticulocytes (o/o)	Réaction de Henry
	4. 12. 1954	8	1,72	1,12	0,65	66,6	2,10	11	+	—	3.400.000	11,25	34	108	0	2	—
	10. 12. 1954		2,10	1,13	0,53	75,6	2,15	19	+	—	3.400.000	11,25	34	—	100	2	—
	14. 12. 1954		1,08	0,33	0,30	65,5	1,75	48	+	—	3.200.000	10,5	32	129	6.600	3	—
	17. 12. 1954	8	1,42	0,97	0,68	68,5	1,65	12	+	+	3.000.000	9,5	28	120	7.200	2	+
	21. 12. 1954	8	1,67	1,15	0,68	73,4	1,20	19	+	+	2.900.000	8	24	54	0	3	+
	24. 12. 1954	8							+	+	3.300.000	8,5	27	54	0	0	+
	28. 12. 1954								+	+	3.100.000	8	26	—	0	2	+
	31. 12. 1954	8	2,10	1,33	0,63	74,5	1,90	25	+	—	3.300.000	8,5	28	—	0	2	—
	4. 1. 1955	8	2,19	1,54	0,70	72,4	2,2	17	+	—	3.400.000	8,75	29	121	0	2	—
	7. 1. 1955	8	2,60	1,75	0,67	74,5	2,45	20	+	—	3.500.000	10	30				
	11. 1. 1955	8	2,62	1,76	0,66	76,4	1,90	21	—	—							

M. Dela... Impaludé le 4 décembre 1954. 9 accès du 14 au 26 décembre 1954.

Tableau VI

Période des accès	Dates	Cholémie (mg. par litre)	Cholestérol Total (g par litre)	Cholestérol Estérifié (g. par litre)	Cholestérol Rapport E/T	Protides totaux (g. par litre)	Gros (en cm³)	Thymol (unités Mennier)	Céphaline-Cholestérol	R. C. T.	Hématies par mm³	Hémoglobine (en g.)	Hématocrite (o/o)	Fer sérique (en γ)	Hématies parasitées	Réticulocytes (o/o)	Réaction de Henry
	26.11.1954	8	2,56	1,07	0,66	76	2,25	26			4.600.000		45	230	0		
	4.12.1954	8	2,36	1,07	0,71	71,8	2,25	11				13,68	48	88	0		
	7.12.1954	8	2,31	1,61	0,69	76,4	2,45	19			4.400.000	13,35	47	97	0	1	
	10.12.1954	8	2,36	1,78	0,75	76,4	2,40	40			4.400.000	14,3	47	96	+		
	14.12.1954	8	3,20	2,06	0,64	78,6	2,25	27			3.600.000	11,25	37	96	+	3	
	17.12.1954	8	2,08	1,35	0,60	71,4	2,45	8				11,25		100	+		
	21.12.1954	8	1,48	0,62	0,41	70,8	1,8	12				11,25		75	±		
	24.12.1954	8	1,58	0,43	0,27	55	1,1	146			3.750.000	12,37	39	134	0		
	28.12.1954	8	1,98	0,98	0,49	68,5	1,7	169				11,25	37				

4. — Etude de la réaction de Henry dans les affections hémolytiques

La notion d'une relation possible entre l'hémolyse, d'une part, et la positivité de la réaction de Henry, d'autre part, nous a amenés à étudier la réaction de Henry en dehors des affections hépatiques, chez 3 malades atteints d'anémie hémolytique.

Nous rapportons dans le *tableau VII*, les résultats obtenus chez ces malades.

Tableau VII

Réaction de Henry chez des malades non paludéens ayant une anémie hémolytique confirmée par la diminution de la résistance globulaire et la diminution de la durée de vie des hématies.

Noms	Dates	Cholémie mg./l.	Bilirubine indirecte mg./l.	Réaction de Gros	Réaction de McLagan	Céphaline-Cholest.	R. C. T	Protides	Réaction de Henry
Fran...	13.12.1954	33	21	1,6	32	+++	++++	62,7	+
Dek. ...	15. 4.1955	170	110	1,2	167	++++	+++	78,3	+
Laur...	9. 5.1955	38	27	2,2	30	++	++++	84,6	+

Nous avons constaté que, dans les 3 cas étudiés — où, ici encore, toutes les autres réactions de labilité plasmatique étaient franchement positives — l'anémie hémolytique s'est accompagnée d'une nette positivité de la réaction de Henry.

Nous nous réservons de donner, dans notre travail ultérieur, des renseignements complémentaires concernant l'étude des fractions protidiques du sérum de ces malades.

Conclusions

Ainsi, au terme de ce premier travail, nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

1. — La réaction de Henry *peut être négative* au cours de *l'accès palustre* confirmé et non traité, et ne témoigne pas de *la présence de l'hématozoaire* dans l'organisme du malade.

2. — La réaction de Henry *peut être négative* quelques semaines *après des accès palustres* confirmés, et une réaction négative ne permet pas de rejeter un diagnostic rétrospectif de paludisme.

3. — La réaction de Henry *peut être positive* au cours de certaines *affections hépatiques non palustres*, mais, dans ce cas, elle n'est positive que si toutes les autres réactions de labilité plasmatique le sont aussi.

4. — La positivité de la réaction de Henry semble être aussi *une conséquence de l'hémolyse* : elle devient positive au cours du paludisme lorsque plusieurs accès successifs ont provoqué la destruction d'un nombre considérable d'hématies et elle est positive aussi au cours d'affections hémolytiques non palustres.

La positivité de cette réaction est due, à notre avis, à des modifications non spécifiquement paludéennes, de l'équilibre protidique du sérum des malades, qui peuvent s'observer aussi bien au cours de maladies hépatiques non palustres qu'au cours de l'hémolyse.

Toutefois, en pathologie tropicale, la réaction de Henry garde un certain intérêt, paradoxalement lié, semble-t-il, à sa moindre sensibilité vis-à-vis de perturbations protidiques du sérum : en l'absence d'affections hépatiques ou hémolytiques bien systématisées, sa positivité concorde avec le paludisme, mais, comme toutes les réactions biologiques indirectes, cette réaction n'a qu'une valeur limitée car sa négativité ne permet, en aucun cas, de rejeter un diagnostic de paludisme tant récent qu'ancien.

Hôpital Beaujon
Service du Docteur Bertrand-Fordaire
et Service des Isotopes
Centre de recherche de l'Association
Cl. Bernard (Pr Ag. R. Fauvert).

Bibliographie

Dans cette note, où nous ne rapportons que les résultats de nos essais personnels, nous n'avons pas fait figurer l'importante bibliographie de la réaction de Henry, que nous réservons à un travail d'ensemble ultérieur.

(1) Bertrand-Fontaine (Th.), Fauvert (R.), Schneider (J.) et Hartmann (L.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 25, 1098.

(2) Decourt (Ph.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 5, 263.

(3) Henry (A. F. X.). — Congrès pour l'avancement des Sciences (Constantine).
(4) Henry (A. F. X.). — *Constantine Médical*, 1953, 4, 1.
(5) Schneider (J.) et Hartmann (L.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 5, 259.
(6) Schneider (J.) et Hartmann (L.). — Congrès Int. Méd. Trop. et Paludisme (Istamboul), 1953.

UNE CAMPAGNE DE LUTTE CONTRE *SIMULIUM DAMNOSUM* AU MAYO KEBBI

Par R. TAUFFLIEB (*)

Jusqu'en 1950, l'onchocercose était inconnue au Mayo Kebbi (Tchad) et ses manifestations oculaires confondues avec le trachome assez fréquent dans toute la région. Les autorités administratives s'étaient déjà inquiétées de la dépopulation progressive de toute une zone centrée sur les chutes Gauthiot, le long du Mayo Kebbi. Des villages autrefois importants comme Bisso et Binder Naïri s'étaient peu à peu amenuisés ; d'autres comme celui de Tam avaient pratiquement disparu. Dans certains cas, devant l'importance du nombre d'aveugles, l'évacuation de tout un village avait été ordonnée.

En juin 1950, le Médecin Commandant Soumaire, au cours d'une enquête dans le district de Léré, le long du Mayo Kebbi, reconnaissait la véritable nature de la maladie et récoltait, aux chutes Gauthiot mêmes, des adultes de *Simulium damnosum*. En décembre 1953, le Médecin Colonel Richet, au cours d'une tournée d'inspection au Tchad, définit la zone d'onchocercose dans les limites suivantes : au nord, la route M'Bourao-Léré, au sud, la route Léré-Pala, à l'est, une ligne M'Bourao-Soulkando-Pala. Au cours d'une première mission, nous pûmes alors reconnaître que le vecteur en cause était bien *Simulium damnosum* et qu'il était strictement localisé dans la rivière Mayo Kebbi durant la saison sèche, ses gîtes larvaires et nymphaux s'étendant depuis l'embouchure du Mayo Ligam en amont, jusqu'à Tessoko en aval. Cette partie du fleuve est la seule à avoir un courant suffisamment rapide pour assurer la vie des stades préimaginaux, et d'autre part la végétation riveraine offre aux adultes des gîtes de repos qui n'existent pas en dehors de cette

(*) Séance du 6 juillet 1955.

zone. Il était donc possible d'envisager une action anti-simulidienne combinée, visant à la fois la destruction des larves et des nymphes, et celle des adultes.

Une grande campagne contre l'onchocercose et son vecteur fut alors mise sur pied, sous l'autorité de la Direction générale de la Santé Publique en A. E. F. Elle devait comporter simultanément :

— une action médico-chirurgicale destinée au recensement et au traitement des malades dans toute la zone d'endémie ;

— une action anti-simulidienne totale portant sur les trois stades d'évolution du vecteur : larve, nymphe et adulte.

C'est dans le cadre de cette opération qu'une deuxième mission sur place nous fut confiée, en 1955, avec les objectifs suivants :

— enquête entomologique destinée à compléter les études antérieures de 1954, pour préciser si possible les limites de la zone à désinsectiser ;

— réalisation du traitement larvicide après étude de ses modalités d'application ;

— contrôle entomologique des résultats obtenus sur les plans antilarvaire et anti-adulte, au fur et à mesure du déroulement de la campagne, en vue d'une modification éventuelle des rythmes de traitement.

Prospections entomologiques préalables.

Les prospections entomologiques ont porté surtout, en dehors du Mayo Kebbi lui-même, sur les rivières susceptibles de servir de point de réensemencement pour le foyer principal. Ces rivières ne sont pas nombreuses, la plupart des « mayos » étant à sec à cette période de l'année.

La rivière Kabia, prospectée au début de janvier 1955 de part et d'autre de Pont Carol, est absolument indemne de *S. damnosum*, ce qui confirme les résultats de l'enquête précédente.

Près de la frontière du Cameroun, dans le sud-ouest du district de Pala, il existe un gîte très localisé de *S. damnosum*, le long du Mayo Wemba. Celui-ci est une petite rivière permanente qui rejoint à l'ouest le bassin de la Bénoué. Ce gîte représente sans doute la limite extrême d'un foyer qui s'étend vers le Cameroun. Le Mayo Wemba se trouve éloigné d'une centaine de kilomètres du Mayo Kebbi, et il ne semble pas qu'il puisse représenter un point de réensemencement de *S. damnosum* pour cette dernière rivière.

Le Mayo Laissé est une rivière qui longe la route Pala-Tikem et se jette un peu en aval du lac de Tikem. En saison sèche, elle est

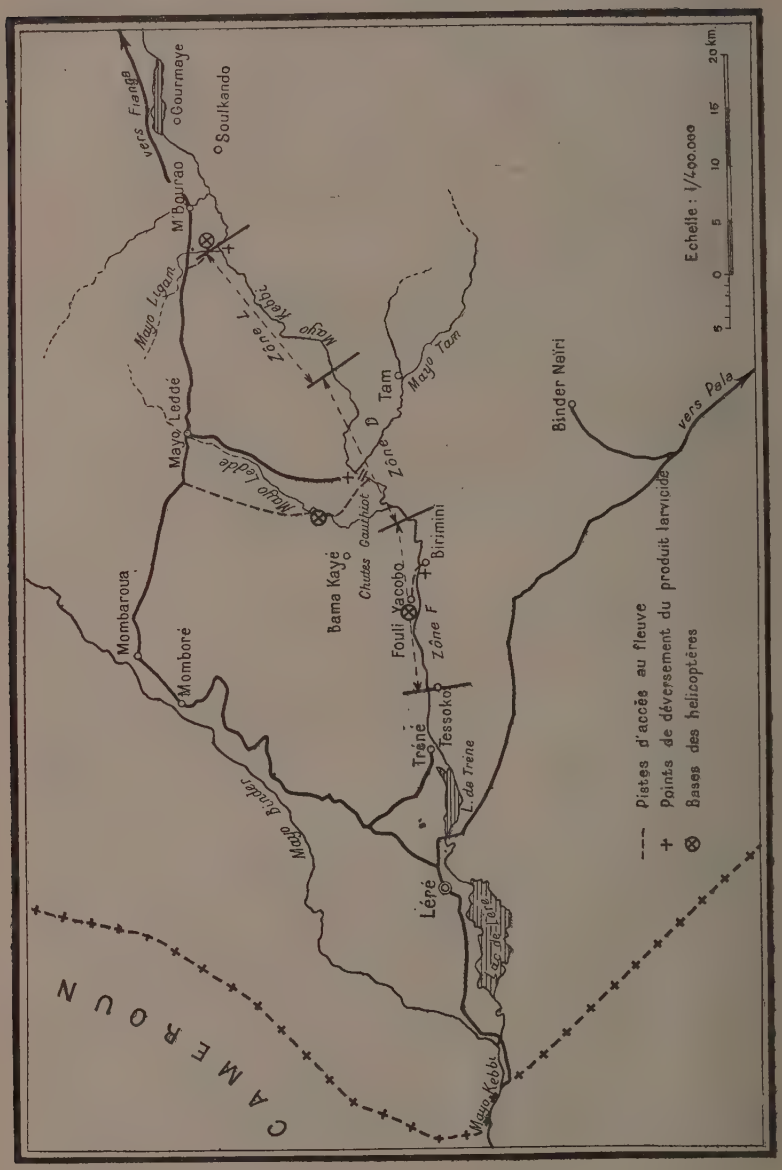

vers Fianga
Gourmaye
Soulkando
M'Bourao
Mayo Louam
Mayo Leddé
Mayo Kebbi
Zône L
Mayo Tam
Zône D
Tam
Binder Naïri
vers Pala
Echelle : 1/400.000
5 0 5 10 15 20 km
Mayo Leddé
Mayo Ladde
Chutes Gauthiot
Bama Kayé
Fouli Yacobo
Zône F
Birimini
Mombaroua
Momboré
Trené
Tessoko
L. de Trene
Mayo Boudor
Lérié
Lac de Lélé
CAMEROUN
Pistes d'accès au fleuve
Points de déversement du produit larvicide
Bases des helicoptères

Fig. 1.

réduite à une succession de mares plus ou moins importantes, plus ou moins herbeuses, mais toujours stagnantes ou à courant extrêmement faible. Les cas d'onchocercose constatés dans les environs de cette zone sont, sans doute, dus à la diffusion du vecteur au moment de la saison des pluies, alors que les mayos infimes ou inexistant en saison sèche présentent à cette saison-là des caractéristiques hydrauliques favorables à la multiplication de *S. damnosum*. De plus l'hygrométrie atmosphérique à la période des pluies favorise la dissémination et la longueur de vol des adultes qui peuvent alors piquer à une grande distance de leurs gîtes résiduels.

Les prospections de 1954, faites le long du Mayo Kebbi, avaient montré la limitation des gîtes de *S. damnosum* à une zone comprise entre l'embouchure du Mayo Ligam, près du village de M'Bourao, et le village de Tessoko. Toute cette zone a été soigneusement étudiée et les deux limites extrêmes en amont et en aval ont été largement débordées par les prospections. En dehors d'une portion du fleuve difficilement accessible, s'étendant sur une quinzaine de kilomètres en amont de l'embouchure du Mayo Tam, pratiquement tout le Mayo Kebbi a pu être parcouru. Aucun autre gîte de *S. damnosum*, en dehors de ceux existant entre le Mayo Ligam et Tessoko, n'a été découvert. En particulier, la prospection du fleuve en pirogue depuis l'extrémité du lac Toubouri jusqu'au Mayo Ligam, a montré l'existence de très nombreux gîtes de *S. adersi* et de gîtes plus rares de *S. griseicolle*, espèces qui ne piquent pas l'homme et ne jouent aucun rôle dans la transmission d'*Onchocerca volvulus*, et l'absence complète de *S. damnosum*, aussi bien à l'état larvaire et nymphal qu'à l'état adulte.

Partout où cela a été possible, la densité ou plutôt le taux de piqûres horaires de *S. damnosum* a été noté. Comme le souligne le rapport du Comité d'experts de l'onchocercose de l'O. M. S. (7), le taux de piqûres horaires fournit de bonnes indications sur la prévalence des simulies, mais ne constitue en aucune manière une mesure de la population de ces diptères. Ceci a permis de contrôler les résultats de la campagne de désinsectisation au fur et à mesure de son déroulement. Les taux ont été notés en cinq endroits différents de la rivière ; ils ont été calculés sur une période de 26 jours entre le 19 janvier et le 13 février ;

— à l'embouchure du Mayo Ligam, le taux moyen de piqûres horaires était à cette période de 33,

— aux chutes Gauthiot et à l'embouchure du Mayo Leddé, il était supérieur à 400,

— au niveau de Birimi il était de 38,

— et au niveau de Tessoko de 8.

La très grande prévalence des simulies dans la partie centrale de la rivière (Mayo Tam, chutes Gauthiot, Mayo Leddé) semble en rapport avec la végétation arbustive à feuilles vertes persistantes qui est relativement abondante à cet endroit. Les adultes ailés y trouvent des gîtes de repos beaucoup plus favorables qu'aux deux extrémités de la rivière où la végétation riveraine est basse et constituée en majeure partie de roseaux et d'herbes partiellement desséchés. D'une façon apparemment assez paradoxale, les gîtes larvaires et nymphaux les plus importants ont été trouvés dans ces régions extrêmes où les adultes sont peu abondants, notamment près du Mayo Ligam et près de Birimi. Les supports des formes immatures sont constitués à ces endroits par des herbes, des roseaux ou des branches d'arbres partiellement immergés. Par contre, nous n'avons récolté que très peu de larves et de nymphes au niveau du Mayo Tam et des chutes Gauthiot. Quelques-unes ont été prises sur des débris végétaux accumulés par le courant contre les amas rocheux qui encombrent cette partie du fleuve. Il est vraisemblable qu'elles sont fixées sur les rochers submergés et inaccessibles.

Modalités d'application des insecticides.

Pour obtenir le maximum d'efficacité dans le minimum de temps, il avait été décidé d'associer les deux formes de traitement reconnus comme étant les plus efficaces : le traitement imagocide (2) (4) et le traitement larvicide (1) (6). Ceux-ci devaient avoir lieu simultanément pendant la saison sèche, c'est-à-dire quand la zone de répartition des simulies est la plus réduite. Il fallait attendre pour commencer la campagne que le débit du Mayo Kebbi soit suffisamment faible, afin que le larvicide ait une concentration efficace sur les formes immatures et, d'autre part, il était nécessaire de terminer toute l'opération avant l'apparition des premières pluies qui auraient gêné les opérations aériennes et supprimé l'action résiduelle de l'insecticide employé. Finalement la date de début fut fixée au 15 février, l'ensemble du traitement devant durer une quarantaine de jours et se terminer au plus tard le 1er avril.

La campagne imagocide fut confiée à une entreprise privée, la Société d'Etudes pour l'Assainissement des Territoires d'Outre-Mer, et réalisée par deux hélicoptères Bell de la Société Fenwick. L'hélicoptère représente certainement, en effet, l'appareil le mieux adapté à ce genre d'opérations, surtout en Afrique. Le produit utilisé a été le gammophèle (Péchiney-Progil), insecticide contenant 150 g. de lindane (isomère gamma de l'HCH) au litre, mélangé au gas-oil

dans la proportion de 100 l. de gas-oil pour 12 l. 5 de gammophèle. Ce mélange fut répandu sous forme de brouillard — méthode la plus efficace pour obtenir le maximum d'effet à l'intérieur de la végétation — de façon à réaliser une application théorique de 1 mg. d'isomère gamma par mètre carré et par traitement, soit 6 cl. 6 de gammophèle à l'hectare. La surface théorique à traiter s'étendait sur 55 km. de long et 300 m. de large soit 1.650 ha. En pratique, en de nombreux points du Mayo Kebbi, la végétation à feuilles vertes persistantes susceptibles de servir de gîtes de repos aux adultes de *S. damnosum* ne s'étend pas sur 150 m. de chaque côté du fleuve, si bien que la dose de 1 mg. de lindane au mètre carré par passage était largement dépassée. Nous n'avons pas eu la possibilité, en l'absence de laboratoire sur place, de contrôler effectivement la quantité d'insecticide déposé. Nous avons dû nous contenter de suivre le taux de piqûres horaires, procédé assez grossier qui, cependant, s'est révélé très efficace pour suivre les progrès du traitement.

Dix traitements consécutifs devaient être faits durant la période s'étendant du 15 février au 1er avril, c'est-à-dire qu'en moyenne un traitement des 55 km. de la rivière devait s'effectuer en 4 jours, y compris les jours de repos nécessaires aux équipages et aux appareils.

En pratique, 3 bases de ravitaillement, desservies par des pistes d'accès, ont été installées, chacune desservant la portion du fleuve qu'il était possible de traiter en une matinée avec deux appareils. La première base était installée dans le lit desséché du Mayo Ligam et desservait une zone allant de l'embouchure du Mayo Ligam jusqu'à un point situé à une dizaine de kilomètres en amont des chutes Gauthiot (zone L). La deuxième base était installée dans le Mayo Leddé également à sec et couvrait toute la zone des rapides et des chutes (zone D). La dernière base se situait à Fouli Yacobo pour desservir la troisième partie de la rivière jusqu'à Tessoko (zone F).

Le schéma initial de chaque cycle de traitement était donc :

— le 1er jour, traitement de la zone L,
— le 2e jour, traitement de la zone D,
— le 3e jour, traitement de la zone F,

quelques jours de repos étant intercalés entre les dix traitements prévus.

Comme nous le verrons, en cours de traitement, quelques modifications furent apportées au plan initial pour tenir compte des résultats acquis.

L'opération imagocide débuta le 14 février, les premiers jours

avec un hélicoptère seulement, le deuxième appareil n'étant arrivé que le 18.

Chaque appareil, traitant à peu près 50 ha. à l'heure, accomplissait en moyenne 5 heures de vol par jour, de 6 heures à 11 heures le matin, répandant le brouillard insecticide à quelques mètres au-dessus de la végétation. Après 11 heures, la température trop forte et l'effet thermique au sol gênaient à la fois le vol des appareils et le dépôt du nuage sur les rives.

Les contrôles entomologiques commencèrent alors au rythme de deux par semaine pour chacune des trois zones. A la fin du premier cycle, les taux de piqûres horaires étaient tombés de 33 à 23 pour la zone L, de 400 à 8 pour la zone D et de 38 à 0 pour la zone F. Il fut alors décidé, devant la disparition des simulies dans la dernière zone, de ne traiter celle-ci qu'une fois sur deux et de reporter les heures de vol ainsi récupérées alternativement sur les zones L et D, sauf pour les deux derniers cycles qui comporteraient le traitement des trois zones.

Le rythme effectivement adopté fut donc le suivant :

1er cycle	14-15/2 zone L	16-17/2 zone D	18/2 zone F
2e cycle	19/2 zone L	20/2 zone D	21/2 zone F
3e cycle	22/2 zone L	24/2 zone D	25/2 zone L
4e cycle	26/2 zone L	27/2 zone D	28/2 zone D
5e cycle	1/3 zone L	4/3 zone D	5/3 zone F
6e cycle	6/3 zone L	7/3 zone L	8/3 zone D
7e cycle	10/3 zone L	11/3 zone D	12/3 zone F
8e cycle	13/3 zone L	14/3 zone D	15/3 zone D
9e cycle	17/3 zone L	18/3 zone D	19/3 zone F
10e cycle	20/3 zone L	21/3 zone D	24/3 zone F

Les zones L et D subirent donc chacune 12 traitements et la zone F, six. L'action résiduelle de l'insecticide employé a pu être vérifiée sur les mouches domestiques. Dans les conditions de température du mois de février, elle est au minimum de trois jours.

Le dernier *S. damnosum* adulte fut capturé le 24 février au Mayo Ligam, et le contrôle suivant, terminé le 1er mars (à la fin du 4e cycle), montra l'absence complète de simulies dans l'ensemble des trois zones. Tous les contrôles ultérieurs furent également négatifs.

La campagne larvicide était à la charge du Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie (S. G. H. M. P.) et ses modalités d'application, ainsi que son application elle-même, nous avaient été confiées par le Directeur Fédéral. Le larvicide choisi fut le lindamul (Péchiney-Progil), produit contenant 150 g de lindane au litre, qui permet par simple addition d'eau, d'obtenir une émulsion stable. D'autre part, les travaux de certains auteurs canadiens (5) avaient montré qu'il était possible d'augmenter d'une façon importante l'efficacité des larvicides employés en y adjoignant de l'argile ou de la latérite. Il y a adsorption d'une partie du produit actif par ces particules inorganiques très fines. Ceci permet au mélange de rester plus longtemps en suspension dans l'eau et de plus il se réalise une véritable concentration de larvicide dans le tube digestif de chaque larve de simulie. Celles-ci se nourrissent en effet de la manière suivante : à l'aide d'organes buccaux (prémandibules) en forme d'éventails qu'elles ouvrent face au courant, elles captent au passage les particules organiques ou non en suspension dans l'eau ; en refermant les éventails et en les rabattant dans l'orifice buccal elles y introduisent les particules ainsi recueillies. Si ces particules sont « chargées » de produit insecticide, à l'intoxication réalisée par le contact des téguments externes avec le produit, vient s'ajouter l'action de ce produit au niveau des parois du tube digestif.

Wanson et coll. (3) à Léopoldville démontraient que la concentration d'isomère gamma de l'HCH par litre d'eau de rivière devait être de 0 mg. 1 à 1 mg. 5, les doses inférieures à 1 mg. ne donnant d'ailleurs que des résultats provisoires. Le débit moyen du Mayo Kebbi, dans la zone considérée, est durant la période 15 février-15 mars, d'environ 120 l. par seconde. Il était prévu 4 points d'application échelonnés tous les 14 ou 15 km., pour couvrir les 55 km. de rivière et 8 traitements successifs en 40 jours, compte tenu de la nécessité de maintenir la concentration de 1 mg. 5 de lindane par litre pendant 30 minutes, la dose totale de lindamul à prévoir était donc de 110 l. Le protocole d'application était alors le suivant : en chacun des 4 points de déversement 3 l. de lindamul seraient émulsionnés dans 20 l. d'eau, auxquels serait ajoutée la valeur de 3 l. d'argile. Ce mélange serait répandu à la cadence de 1 l. par minute pendant une demi-heure.

Mais la décrue tardive du Mayo Kebbi, la difficulté d'accès aux points de déversement, ainsi que la mortalité causée parmi les poissons après le premier traitement, obligèrent à modifier quelque peu ce programme.

En 1955, la décrue de la rivière s'est produite très tardivement au cours de la saison sèche et le volume des eaux, à la fin de janvier, faisait prévoir que le débit, durant les mois de février et mars, serait bien supérieur au débit moyen prévu de 120 l. par seconde. Aussi avons-nous décidé de doubler, *a priori*, les quantités de larvicide. Disposant de 220 l. de lindamul au total, 6 l. seraient déversés à chaque point d'application. Mais le problème des voies d'accès au fleuve posa d'autres difficultés. Trois pistes carrossables furent tracées par l'Administration locale, permettant d'atteindre les points suivants : l'embouchure du Mayo Ligam, les chutes Gauthiot et le village de Birimi. Mais le point de déversement prévu entre le Mayo Ligam et les chutes Gauthiot restait très difficile à atteindre, le profil du terrain étant trop tourmenté pour y établir commodément une piste. Ce point de déversement fut donc abandonné, avec l'arrière-pensée de l'utiliser malgré tout, si les premiers essais ne donnaient pas satisfaction.

Le lindamul répandu au niveau du Mayo Ligam devait donc avoir une action larvicide sur 25 km., celui répandu aux deux autres endroits (chutes Gauthiot et Birimi) couvrant à chaque fois une longueur de 12 à 15 km. La portion du fleuve qui s'étend entre le Mayo Ligam et les chutes n'est pas une zone de courant uniforme, surtout dans son cours supérieur. Les courants rapides, où se trouvent les gîtes larvaires de *S. damnosum*, y alternent avec des zones où le courant est faible et, pour être sûr d'obtenir un résultat sur les 25 km. à traiter, en évitant que la totalité du produit ne se dépose dans les endroits à courant faible, la quantité de lindamul à déverser au Mayo Ligam a été doublée. Les résultats obtenus devaient donner pleinement satisfaction à cette manière d'opérer.

En dernier lieu, la mortalité relativement importante causée dans la faune piscicole après la première application, nous obligea à diminuer le nombre de traitements prévus. Six traitements, au lieu de 8, furent pratiqués, à raison d'un par semaine pour couvrir la même période de 40 jours environ.

En pratique, le larvicide a donc été appliqué de la façon suivante en chacun des 3 points de déversement :

Mayo Ligam : 12 l. de lindamul mélangés à 30 l. d'eau de rivière et à 6 l. de terre argileuse, soit 48 l. au total, répandus dans le cours d'eau à raison de 1 l. 5 à la minute, pour obtenir une concentration constante pendant 30 minutes.

Aux chutes Gauthiot et à Birimi : 6 l. de lindamul mélangés à 6 l. de terre argileuse ou de latérite et à 30 l. d'eau, répandus à la même cadence de 1 l. 5 à la minute.

Le mélange larvicide-terre-eau était fait extemporanément dans un récipient de 50 l. et déversés à l'aide de récipients étalonnés à 1 l. 5, dans le milieu même de la rivière peu profonde à cette période de l'année. Deux manœuvres indigènes suffisaient pour cette opération extrêmement simple à réaliser.

La quantité de produit déversé est restée constante pendant 6 traitements, de sorte que la diminution de débit du Mayo Kebbi se traduisait au fur et à mesure par une augmentation du taux de concentration du larvicide. Les taux effectifs de concentration, calculés en fonction du débit, ont été, à chacun des 3 points de déversement et pendant toute la durée de l'opération :

Période du 15 février au 28 février :

Mayo Ligam : 0 mg. 7 de lindane/l.
Chutes et Birimi : 0 mg. 35/l.

Période du 1er mars au 15 mars :

Mayo Ligam : 2 mg. 6/l.
Chutes et Birimi : 1 mg. 3/l.

Période du 15 mars au 31 mars :

Mayo Ligam : 5 mg. 5/l.
Chutes et Birimi : 2 mg. 7/l.

Le rythme de travail a été le suivant :

(I : premier point de déversement du Mayo Ligam).
(II : deuxième point de déversement des Chutes Gauthiot).
(III : troisième point de déversement de Birimi).

1er épandage	18/2 I	19/2 II	20/2 III
2e épandage	25/2 I	26/2 II	20/2 III
3e épandage	4/3 I	6/3 III	7/3 II
4e épandage	11/3 I	12/3 II	13/3 III
5e épandage	18/3 I	19/3 III	20/3 II
6e épandage	25/3 I	26/3 II	27/3 III

Les résultats furent extrêmement satisfaisants :

La disparition totale des larves de simulies fut observée dès la fin du premier épandage. Malgré toutes les recherches entreprises, il n'a plus été possible de trouver une seule larve sur les herbes où, auparavant, il en existait un très grand nombre. Les nymphes noires, donc prêtes à l'éclosion, récoltées sur les supports où elles restaient attachées par leur cocon, et mises en tube humide, ne donnèrent naissance à aucun adulte. On peut donc considérer que l'action de l'HCH a été totale et rapide sur toutes les formes immatures.

Action secondaire des traitements imagocide et larvicide.

Action sur les poissons. — L'action sur les poissons a été fort bien décrite par les auteurs belges (3). Avant même que l'épandage de larvicide ne soit terminé, on voit les poissons présenter des symptômes d'intoxication nerveuse. Ils s'agitent en tous sens, sautent hors de l'eau, parfois même sur la berge et quelques minutes après se laissent entraîner par le courant sans réagir et il est facile à ce moment de les capturer. Les indigènes, ravis de cette occasion, faisaient alors de véritables pêches miraculeuses. Il s'agit là d'un inconvénient sérieux de cette méthode, dans une région comme celle de Tréné et de Léré, où la pêche constitue une ressource alimentaire importante. Il était à craindre que l'accumulation du produit dans le lac de Tréné ne provoque des dégâts importants. En admettant que la totalité du larvicide atteigne le lac, dont on peut évaluer la capacité à 15 millions de mètres cubes au mois de mars, la dilution théorique du produit aurait été de 9 l. 6 par million de mètres cubes, c'est-à-dire une dose totalement inoffensive pour les poissons. Mais en fait, le larvicide atteint seulement l'entrée du lac, où le courant devient pratiquement nul, et il n'y a pas de dilution dans l'ensemble de la masse d'eau. Selon des renseignements recueillis par M. Blache, hydrobiologiste de l'O. R. S. T. O. M., détaché aux Eaux et Forêts du Tchad, et venu en mission dans la région de Léré au début de mars, des poissons morts ou présentant des signes d'intoxication ont été recueillis par les pêcheurs à cet endroit, sans d'ailleurs qu'il ait été possible de préciser s'il s'agissait de poissons intoxiqués sur place ou atteints en amont et entraînés par le courant jusqu'à l'orée du lac. Dans toutes les autres parties du lac où la pêche est intense, aucun des poissons pêchés ne présentaient de symptômes d'intoxication. Le lac de Léré est resté totalement en dehors de la zone d'action du produit larvicide.

Heureusement, la majeure partie de l'opération s'est déroulée avant la période d'alevinage. Nous avons noté pour la première fois l'apparition des alevins, le 20 mars, et à cette date le traitement touchait à sa fin. Aussi, il ne semble pas que finalement celui-ci ait eu un retentissement trop important sur la faune piscicole. Cependant, si l'on envisage d'autres opérations analogues, il sera nécessaire, pour éviter des conséquences graves sur le plan économique et alimentaire, de faire appel au concours d'un hydrobiologiste qui indiquera les doses d'insecticide et les périodes d'application les moins néfastes aux poissons.

Action sur les glossines. — Le peuplement de glossines le long du Mayo Kebbi est constitué uniquement par *Glossina tachinoides*. Le traitement imagocide anti-simulidien ne semble pas avoir eu une action importante sur celles-ci. Des captures ont été faites aussi facilement au début du traitement qu'à la fin. La dose d'insecticide répandu était certainement insuffisante et les gîtes de ces tsés-tsés se trouvent souvent à plus de 150 m. de chaque côté du fleuve.

Action sur le bétail. — Aucune action toxique n'a été signalée sur les animaux domestiques venus s'abreuver dans la rivière.

Discussion des résultats. — Cette campagne anti-simulidienne a été conçue en vue d'obtenir le maximum d'efficacité dans un temps déterminé et non point pour juger expérimentalement de la valeur relative des deux modes de destruction imagocide et larvicide. Ces deux méthodes ont été employées simultanément et il est impossible, dans ces conditions, de juger séparément leurs mérites respectifs, autrement que d'une façon toute théorique. Il faut seulement constater que le 21 février, la négativation des gîtes larvaires était obtenue et le 1er mars la négativation apparente des adultes.

Les résultats définitifs ne seront d'ailleurs connus avec certitude qu'à la fin de la prochaine saison des pluies en novembre ou décembre 1955. Si la disparition de *Simulium damnosum*, aux stades immature et adulte, est acquise à cette époque, on pourra parler alors avec certitude du succès de l'opération.

Bibliographie

(1) Garnham (P. C. C.) et McMahon (J. P.). — The eradication of *Simulium neavei* Roubaud from an onchocersiasis area in Kenya Colony. *Bull. ent. Res.*, 1946, **37**, 619-618.

(2) Wanson (M.), Courtois (L.) et Lepied (B.). — L'éradication de *Simulium damnosum* Théobald à Léopoldville. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1949, **29**, 373-403.

(3) Wanson (M.), Courtois (L.) et Bervoets (W.). — L'extinction des simulies de rivière à Léopoldville. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1950, **30**, 629-637.

(4) Wanson (M.). — Contribution à l'étude de l'onchocercose humaine. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1950, **30**, 667-863.

(5) Fredeen (F. J. H.), Arnason (A. P.) et Berck (B.). — Adsorption of DDT on suspensed solids in river water and its role in black-fly control. *Nature*, 1953, **171**, 700-701.

(6) Garhnam (P. C. C.) et McMahon (J. P.). — Final results of an experiment on the control onchocerciasis by eradication of the vector. *Bull. ent. Res.*, 1954, **45**, 175-176.

(7) Comité d'experts de l'onchocercose. Premier rapport O. M. S., rapport technique nº 87, 1954.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1955, 3e TRIMESTRE, Nº D'ORDRE 2134, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566), LAVAL, Nº 3236. — 11-1955.